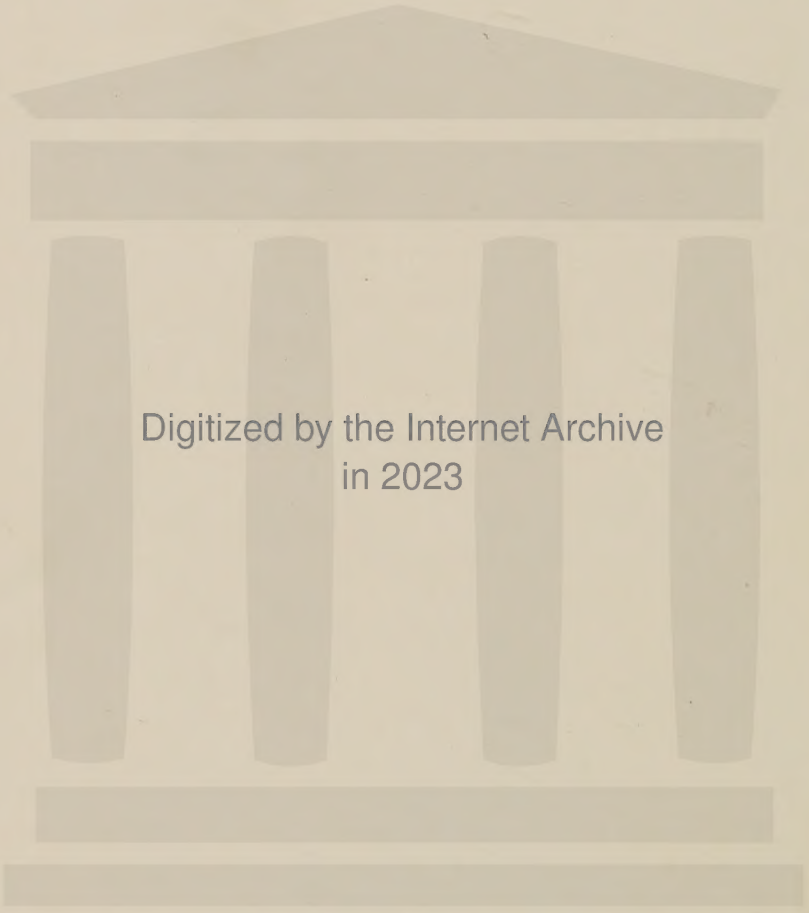
MED NYC



Digitized by the Internet Archive
in 2023

https://archive.org/details/lemicosipolmonar0001unse_1

CAB INTERNATIONAL
MYCOLOGICAL INSTITUTE
LIBRARY

IMI \ Books / PER

IMPERIAL MYCOLOGICAL
8 NOV. 1937
INSTITUTE

TRATTATO DI MICOPATOLOGIA UMANA

diretto dal Prof. GINO POLLACCI

dell'Università di Siena

VOL. I

Prof. ARRIGO PERIN

dell'Università di Pavia

LE MICOSI POLMONARI

e

GENERALITÀ SUI MICETI PATOGENI

SIENA

LIBRERIA EDITRICE SENESE

—

1925

Proprietà Letteraria

Siena — Stab. S. Bernardino — Siena

PREFAZIONE

È questo il primo volume di una serie di Manuali dedicati allo studio delle Micosi umane finora note e compilati tutti da specialisti di varie branche della Medicina e Chirurgia.

Lo studio dei miceti parassiti, stato per molto tempo trascurato e quasi dimenticato, si è attualmente imposto agli studiosi in grazia delle importanti ricerche e risultati ottenuti in questi ultimi anni. Si può dire che ogni giorno per il medico, l' importanza dello studio di questi microrganismi si ingigantisce ed appare sempre più evidente il progresso che sta per essere conseguito da questa parte della patologia che trovasi tuttora allo stato iniziale.

Il numero delle malattie dovute a miceti, poco tempo fa era trascurabilissimo, ora invece è cospicuo ed è probabilmente molto più grande di quello che si conosca. Da quando si ricercano con diligenza e con mezzi appropriati, le micosi si moltiplicano. Non tutte le forme isolate dal corpo umano e dagli animali descritte come patogene in questi ultimi tempi, vanno assolutamente accettate come tali, poichè io credo che varie di esse devono considerarsi come semplici saprofite, ma ciò non toglie che molte siano certamente patogene e che numerose malattie la cui eziologia è ancora ignota potranno col tempo essere dimostrate causate dall' azione

parassitaria di micromiceti, e che anche comuni e banali ifomiceti dotati di speciali adattamenti e speciali attività, possano trasformarsi in parassiti dannosi all' uomo ed agli animali.

Consultando anche i moderni trattati di patologia si nota che la parte che riguarda i funghi patogeni è assolutamente incompleta ed insufficiente dato il progresso fatto attualmente dalla micologia patologica.

È per questo che ho creduto di far cosa utile l' iniziare questo trattato di Micopatologia umana chiamandovi a collaborare i più noti specialisti, sperando che tale Opera sarà di grande vantaggio non solo per il puro scienziato, ma anche e sopratutto per il professionista il quale troverà riunito nel Volume dedicato alla sua specialità tutto quanto si conosce su quelle determinate micosi che a lui più interessano. Notizie che invece resterebbero in gran parte ignorate poichè sparse in numerose note pubblicate nei più diversi giornali di tutto il mondo, non sempre facili ad aversi e sempre faticose a consultarsi.

Per rendere l'opera il più possibile pratica essa sarà illustrata da numerose figure delle quali molte originali e le altre ricavate direttamente dalle varie pubblicazioni di specialisti.

Questo I° Volume che tratta delle Micosi del polmone è compilato dal Dott. Prof. Arrigo Perin della Clinica di Patologia Medica della R. Università di Pavia, distintissimo studioso che ha scoperto nuove specie di miceti parassiti del polmone, che da molti anni si è dedicato a questa branca e perciò sopratutti indicato per la compilazione di questa parte di Micopatologia.

Trattandosi del I° Volume, vi sono pure in esso riferite dallo stesso autore alcune generalità sui miceti

che saranno molto utili per comprendere anche le altre Micosi descritte nei Volumi che seguiranno.

Mi auguro che il favore degli studiosi possa presto far esaurire la I[a] edizione di questo trattato e poter così mantenere sempre al corrente questa parte della patologia che trovasi in periodo evolutivo.

GINO POLLACCI

Siena - 1925.

INDICE

Prefazione . . . . . Pag. III

I.

Generalità sui miceti e le micosi . . . . . » 1

Polimorfismo . . . . . » 5

Nutrizione generale dei miceti . . . . . » 6

I miceti nella loro vita parassitaria . . . . . » 21

Metodi di ricerca . . . . . » 32

Esame dei miceti nella loro vita saprofitica . . . » 35

Mezzi di coltura . . . . . » 36

Diagnosi di micosi . . . . . » 41

Terapia in generale delle micosi . . . . . » 43

II.

Le micosi polmonari . . . . . » 47

Mucormicosi . . . . . » 50

Saccaromicosi . . . . . » 83

Endomicosi . . . . . » 92

Aspergillomicosi . . . . . » 103

Micosi da Penicillium . . . . . » 155

Micosi da Sterigmatocystis . . . . . Pag. 160
Bronco-anaeromicosi . . . . . » 163
Le Nocardiasi . . . . . » 166
Micosi da Cryptococcus . . . . . » 220
Moniliasi . . . . . » 232
Oidiomicosi . . . . . » 253
Emisporosi . . . . . » 261
Sporotricosi . . . . . » 265
Micosi da Acremoniella . . . . . » 282
Mughetto . . . . . » 286
Conclusioni . . . . . » 293

I.

Generalità sui miceti e le micosi

I vegetali parassiti dell'uomo appartengono tutti al gruppo delle tallofite, organismi assai semplici sprovvisti di radici, di fusto e di foglie, e costituiti cioè da un tallo.

Fra le varie classi di tallofite solo i funghi — e tra questi più specialmente i microfunghi — ed i bacteri interessano la patologia umana.

Lo studio dei microfunghi si iniziò con Hooke nel 1677, allorchè questi costruì una lente che gli permise di esaminare le macchie gialle sopra le foglie appassite della rosa di Damasco e di ricavarne degli ottimi disegni.

Malpighi poi nel 1686 ha un capitolo dedicato alle « Plantis quæ in aliis vegetant ». Micheli nel 1729 illustrò ampiamente parecchie specie del genere Mucor, del genere Aspergillus e molti altri funghi.

Linneo nel 1753 nella sua « Species plantarum » riassunse tutto quanto si sapeva fino ai suoi giorni.

Hudson (1762), Lightfoot (1777) ed altri in Inghilterra, Batsch (1783) in Germania, Bulliard (1791) in Francia, tutti contribuirono allo studio dei microfunghi che andava a poco a poco estendendosi.

Questo lento ma sicuro progresso divenne in seguito rapidissimo ed il solo modo con cui noi possiamo tracciarne l'evoluzione è il ricordare le grandi opere sistematiche che servono per tali studi; esse sono:

Persoon (1801) Synopsis methodica fungorum; Link (1824) in Linnaei, Species plantarum; Fries (1821-1829) Systema Mycologicum; Nees von Esenbeck, Henry et Bail (1837) Das System der Pilze; Kutzing (1843) Species Algarum; Ch.

Robin (1853) Vegetaux parasites; Kuchenmeister (1857) Animal & Végétal parasites of man; Fuckel (1869-1870) Symbolæ Mycologiæ; Eidam (1872) Mycologiæ; Naegeli (1877) Die Niederen Pilze. Nel 1881 cominciò a comparire « Die Pilze des Deutschlands » di Winter, Rehm, Fischer e Lindau ecc., e nel 1886 incominciò il grande lavoro di Saccardo « Sylloge Fungorum »; entrambi continuano tuttora.

Nel 1890 apparve il lavoro di Zopf e nel 1900 il « Pflanzenfamilien » di Engler e Prantl. Nel 1910 Vuillemin pubblicò « Les bases actuelles de la systematique en mycologie ».

La nomenclatura dei funghi è, disgraziatamente, assai confusa, ogni autore volendo denominare a proprio modo i funghi scoperti; si tentò di disciplinare ciò con un Congresso che ebbe luogo a Vienna e nel quale vennero stabilite le « Régles Internationales de la nomenclature Botanique » pubblicate nel 1910 e nel 1912.

Per la classificazione noi seguiamo quella di Castellani e Chalmers (1) che non è altro che la classificazione di Saccardo modificata da Vuillemin e da Castellani stesso. Essa mi sembra, al punto attuale delle nostre conoscenze, la più completa, quantunque certamente neppur essa definitiva.

Secondo questa, le Fungacee (Sinon. Fungi, Auct.) sono Tallofite sprovviste di clorofilla, senza amido nè cromatofori. L'apparato vegetativo o tallo è costituito da una cellula o più cellule dette ife, spesso a forma di filamenti che costituiscono il micelio. Esse possono essere divise da setti, o no, e portano talvolta degli organi di fissazione detti rizoidi. Quando il tallo si moltiplica per gemmazione chiamasi gemmante. I filamenti miceliali possono raggrupparsi in fasci comunicanti fra loro per mezzo di anastomosi oppure intrecciarsi strettamente in tutti i sensi di una massa compatta di pseudo-parenchima il cui insieme prende il nome di sclerozio.

Le Fungacee, essendo sprovviste di clorofilla, sono incapaci, in presenza della luce, di scomporre l'anidride carbonica dell'aria per utilizzarla liberandone l'ossigeno: vivono quindi a spese delle materie organiche e sono saprofite o parassite. La riproduzione avviene per mezzo di corpi di forma diversa

---

(1) CASTELLANI & CHALMERS — Manual of Tropical Med. - London - Baillère, Tindal & Cox, III ediz. 1919.

chiamati spore. Le spore talvolta si moltiplicano per gemmazione producendo cellule figlie identiche alle cellule madri; più spesso la spora per un processo di germinazione dà origine ad un vero filamento miceliale ramificato, più o meno esteso. Alcune ife di struttura differente dalle altre, divengono organi portatori di spore. La formazione di quest' ultime ha luogo in varî modi che si possono distinguere in cinque differenti tipi:

1) *Conidî od Exospore.* Sono cellule non sessuali e prendono origine da un processo di rigonfiamento o di segmentazione dell'estremità di un' ifa miceliale fertile conidiofora. Le spore possono essere tutte della stessa grossezza o, talora, alcune sono grandi, macroconidî, altre più piccole, microconidî. I conidî sono talvolta unicellulari, oppure possono dividersi e diventare pluricellulari.

2) *Basidiospore.* Sono spore di origine esogena nascenti per gemmazione su organi generalmente di forma clavata (basidî) e sorretti da appendici dette sterigmi, per lo più in numero di 4.

3) *Clamidospore o Endoconidî.* Sono spore provviste di membrana ispessita, che si originano per rigonfiamento del filamento micelico dal quale, a completo sviluppo, si distaccano. Le clamidospore possono essere terminali o intramiceliali.

4) *Endospore o Gonidî.* Queste spore hanno origine nell' interno di una speciale formazione o sporangio che è spesso terminale ed aereo. Le endospore che sono libere e provviste di organi di locomozione (ciglia o flagelli) sono chiamate zoospore e lo sporangio zoosporangio. Gli aschi sono sporangi speciali contenenti 8 o un multiplo o sottomultiplo di 8.

5) *Zigospore.* Esse provengono dall' unione (zigosi) di due cellule sessuali eguali (isogameti) formantisi alla estremità di due ife del micelio e sono fornite di membrana robusta e ispessita.

6) *Oospore.* Derivano dalla copulazione di elementi sessuali maschili (anterozoidi) contenuti in anteridî, con elementi sessuali femminili (oospore) contenute in oogoni o carpogoni. Talvolta le oospore sono di origine apogama potendo prodursi senza che intervenga un atto fecondativo.

Dal punto di vista della classificazione le Fungaceæ si possono dividere in due classi: Myxomycetes ed Eumycetes.

Noi ci riferiremo ai soli

EUMYCETES Schroeter, 1892.

che possono esser divisi così:

PHYCOMYCETES = Eumiceti con micelio non settato - De-Bary 1856		**Mucoraceæ** - sporangi presentanti nell'interno una columella		Mucor Lichtheimia Rhizomucor Rhizopus
ASCOMYCETES Berkeley Micelio settato Spore in aschi	**Protoascomycetes** Aschi separati o sparpagliati	**Saccharomycetaceæ** Rees 1870		Saccharomyces Willia
		Endomycetaceæ		Endomyces Coccidioides
		Gymmoascaceæ Baranetzky 1872		Microsporon Trichophyton Achorion Epidermophyton Pinoyella Montoyella
	Euascomycetes Aschi avvicinati	**Aspergillaceæ**		Penicillium Aspergillus Sterigmatocyst.
FUNGI IMPERFECTI Fuckel 1869 micelio settato o no, riproduzione per spore diverse	**HYPHALES** Vuillemin 1910	**Microsiphonales** Vuillemin 1912 micelio composto di ife sottilissime senza nuclei distinti	**Nocardiaceae**	Nocardia Cohnistreptothrix
		Thallosporales Vuillemin 1910 Specie formate per frammentazione del tallo.	**Blastosporineæ** Vuillemin 1911	**Cryptococcaceæ** Kützing 1833	Cryptococcus Pityrosporum
				Oosporaceæ Saccardo 1886	Oospora Monilia Oidium
		Hemisporales Vuillemin 1910			Hemispora
		Conidiosporales Vuillemin 1910		**Sporotrichineæ** Vuillemin 1910	Sporotrichum
				Sporophorineæ Vuillemin 1910	Acremonium

In rapporto alla nomenclatura tassonomica aggiungo che secondo le regole della nomenclatura botanica e zoologica, il nome dell'Autore che denominò una specie è messo tra parentesi quando questa stessa specie venga cambiata di genere o quando ne venga corretto il nome.

Polimorfismo.

Ai botanici è noto da lungo tempo che uno stesso micete può presentarsi sotto forme assai differenti; variazioni che sono connesse a numerose cause e specialmente al mutare delle condizioni ambientali e in prima linea alla composizione del substrato nutritivo.

La variazione può avvenire entro limiti più o meno larghi: per es. in alcuni casi può trattarsi di semplici modificazioni delle ramificazioni fruttifere o di variazioni nella forma del conidio; altre volte le modificazioni osservate sono più profonde ed allora una forma fruttifera scompare per far posto ad un altro tipo di riproduzione, in modo da far sospettare di trovarci di fronte a due specie nettamente separate. Così per esempio una muffa comune, il Penicillium glaucum che abitualmente si presenta come una sottilissima zolla verdastra, con un tipo di fruttificazione molto caratteristica, quando la vegetazione dello stesso fungo avvenga in certe soluzioni (acido cloridrico diluito, solfato di rame) essa appare come una massa fioccosa conosciuta tempo addietro come specie distinta col nome di Hygrocrocis. Le ricerche di Beauverie (1) misero in chiaro che Penicillium glaucum e Hygrocrocis non sono due specie di mucedinee, ma due forme di una stessa pianta.

Scorrendo la letteratura è anche possibile constatare che uno stesso micete può assumere non due solamente, ma anche parecchi aspetti differenti e così nettamente distinti l'uno dall'altro dal punto di vista morfologico che da micologi furono ritenuti come specie distinte. Così Matruchot (2) dimo-

---

(1) BEAUVERIE - Ètude sur le polymorphisme des champignons. Annales Univ. de Lyon 1900.

(2) MATRUCHOT - Recherches sur le développement de quelques mucedinées. - Tesi della Facoltà di scienze, Paris 1892.

strò che l' Helicosporium lumbricoides può assumere il tipo Helicomyces o il tipo Stemphylium o ancora il tipo Coniothecium.

Più recentemente Mangin (1) che studiò diversi ceppi di Aspergillus glaucus designò come « formazione normale » dei conidî la fruttificazione che avviene ad una temperatura optimum e nel mezzo colturale più favorevole — i conidî in questo caso presentano una grande uniformità di dimensione, la quale corrisponde alla minima grandezza. Quando ci si scosti da questo optimum il diametro dei conidî aumenta più rapidamente e nella stessa coltura possono trovarsi conidi di dimensioni assai differenti (dal semplice al doppio). Tale fatto viene dal Mangin stesso definito come « formazione disordinata ». Di più; gli ornamenti dei conidî (verruche, spine, creste) che tengono un grande posto nella descrizione delle specie, generalmente coll' elevarsi della temperatura tendono a scomparire.

La diagnosi quindi delle specie coltivabili, dovrà essere, per quanto possibile, stabilita sui caratteri della pianta all' optimum di vegetazione, e dovrà essere accompagnata dai dati termici e dall' indicazione dell' ampiezza delle variazioni a seconda delle condizioni del mezzo.

È assai importante dal lato batteriologico di essere prevenuti dei fatti sopra riferiti per evitare errori che furono commessi per ignoranza dei fatti che ho ricordato e che contribuirono ad arruffare sempre più una questione già tanto complessa.

Lo studio del polimorfismo si impone sempre più per mettere un po' di ordine nelle mucedinee finora descritte, e potrà condurre ad una semplificazione tassonomica che non possiamo prevedere.

Nutrizione generale dei miceti.

Non è inutile richiamare alcune nozioni generali sul meccanismo della nutrizione dei miceti in generale poichè esse ci aiuteranno nella comprensione dei fenomeni che si pos-

---

(1) MANGIN - Sur la necessité de préciser les diagnoses des moisissures - Bullet. Soc. Mycol. de France, t. LV, pag. 17, Session 1908.

sono osservare nella vita saprofitica artificiale dei miceti patogeni.

Il *rapporto tra acqua e la quantità di sostanza secca* varia notevolmente nei miceti a seconda delle condizioni di coltura. Cramer per il Penicillium dà il 7,11 % di sostanza secca; Sieber trovò da 84, 71 a 85, 74 % d'acqua.

Non è ancora ben certo fino a quanto possa diminuire il contenuto d'acqua nei terreni particolarmente secchi senza che la vegetazione venga a soffrirne danno. Minimo è il contenuto d'acqua delle spore e degli sclerozî.

Tra gli *elementi costitutivi della cellula dei miceti* vengono in prima linea il Carbonio, l'Idrogeno, l'Ossigeno, l'Azoto e tra gli elementi minerali, il Solfo, il Fosforo, il Cloro, il Potassio, il Calcio, il Magnesio, il Ferro, il Manganese.

Il sodio esiste in tutti in quanto che entra a far parte del ricambio materiale. Quali costituenti delle albumine hanno speciale interesse il S. e il P. Bechamp per i fermenti dà dal 5,05 al 6,30 % di contenuto di S. delle ceneri (espresso in SO_2). Molto superiore è il contenuto in P. che si trova combinato organicamente nelle nucleine: l'acido fosforico rappresenta quasi la metà delle ceneri le quali hanno perciò reazione acida (Bechamp per i fermenti: 53,44 - 53,87 %). Il Cl. non manca mai in nessun micete per la sua funzione nel metabolismo; i fermenti però ne contengono solo piccolissime quantità. Fra i metalli il primo posto spetta al Sodio, come abbiamo già detto, seguono poi K, il Ca, il Mg, il Fe, e il Mn.

Fra le *sostanze non azotate della membrana cellulare* merita menzione la cellulosa, quantunque solo pochi miceti ne siano provvisti, e piuttosto contengano emicellulose, sostanze gommose, e mucine; in ogni modo nelle Mucoraceae Zimmermann riscontrò sostanze che si colorano in bleu con lo Jodio e per Tanret l'A. niger produce a temperatura di 35-40° coltivato in substrati con aggiunta di nitrato d'ammonio una sostanza che l'A. ritiene direttamente amido. Anche la cutina sarebbe rappresentata almeno in qualche micete. Mangin ne ammette l'esistenza negli sporangiofori delle Mucoraceae.

Tra le *sostanze azotate della membrana cellulare* è interessante la presenza di chitina, la quale in genere non forma da sola le pareti cellulari, ma entra verosimilmente in diretta combinazione con le emicellulose e corpi analoghi.

Delle *sostanze del contenuto cellulare,* stanno in prima linea le proteine, e possiamo tener per fermo che il protoplasma vivente consta di unità superiori che si costituiscono dalle proteine più complesse finora conosciute: tali unità superiori furono anche detti « biogeni », di labile costituzione, la cui configurazione ci sfugge; esistono in fatto essenziali differenze fisico-chimiche tra il protoplasma vivo ed il protoplasma morto, così che i dati quantitativi delle analisi devono esser presi come valori approssimativi. Naegeli e Loew dànno per i fermenti il 45 % di sostanze albuminoidi e il 2 % di peptone; per Stutzer sul 7,776 % di contenuto in azoto dei fermenti, spetta il 5,519 % alle proteine e il 2,257 % alle nucleine. È necessario però notare che un' altra causa d' errore consiste nel fatto che il contenuto d'N. nei fermenti varia a seconda del momento della vita del fermento stesso, e della sua attività biologica.

Le combinazioni più importanti della nucleina sono i nucleoproteidi ed Ivanoff ha dimostrato a mezzo di estrazione con soluzione di solfato di rame l' esistenza nell' A. niger di sostanze di natura nucleoproteica contenenti in media circa il 15,60 % di N., 0,90 di P., 1,20 di S.

Hoppe Seiler nel 1879 nel lievito di birra trovò una sostanza simile alla nucleina, ma occorre notare come molte sostanze denominate genericamente come nucleine, se ne scostino notevolmente, così le paranucleine di Kossel e le pseudonucleine di Hammarsten, chiamate più tardi nucleoalbumine.

L'acido nucleinico dei fermenti, la cui formola di costituzione non è ben nota, per azione di alcali viene scisso in idrati di carbonio e acido plasminico, ricco di P. e N. Ascoli scoprì che quest' acido contiene circa l' 1 % di Ferro, forse combinato col fosforo; l' acido plasminico dei fermenti può appropriarsi ancora di altro ferro in maniera tale da non esser rivelabile con le note reazioni. Gli idrati di carbonio che si lasciano scindere dall' acido nucleinico dei fermenti riducono la soluzione di Fehling e sono per Kossel una miscela di glucosio (non galattosio) con un pentosio. Liebermann e Bittò ritennero tali idrati di carbonio una mescolanza con la nucleina perchè dall' acido nucleinico puro non si riescono a separare idrati di carbonio, ma Kossel, Neumann, Hammarsten riuscirono a separare tali idrati di C. da molte

nucleine d'origine animale e Levene afferma che negli acidi nucleinici di provenienza animale e anche in quelli dei fermenti e dei bacilli della tubercolosi è contenuto un gruppo che dà il furfurolo.

Delle basi nucleiniche che possono esser ottenute dalle nucleine, dagli acidi nucleinici, dall'acido plasminico, Kossel trovò l'ipoxantina nella nucleina dei fermenti; dalla stessa isolò poi una seconda base, la xantina e successivamente la guanina. L'affermazione di Kossel e Neumann che l'acido nucleinico dei fermenti contiene pure timina non è stata confermata, tuttavia Ascoli vi scoprì la sua sostanza madre, la uracile; Levene dimostrò nella nucleina dei fermenti la citosina.

Quanto alle sostanze proteiche che si differenziano dalla nucleina mancano ancora esatte ricerche: abbiamo solo qualche dato che riguarda il lievito di birra in cui Bokorny constatò dal 3,5 al 5,9 % di albumina, mentre il complessivo contenuto di proteine nei fermenti corrisponde al 45 - 63 % del peso di sostanza secca. Dei prodotti di scissione Kutscher trovò guanina, adenina, tirosina, ammoniaca, istidina, arginina, lisina e un corpo non ben definito.

I miceti sono provvisti di energici enzimi.

Invertasi e maltasi sono assai diffusi specialmente nei fermenti e nelle muffe, l'inulasi fu dimostrata da Bourquelot nell'Aspergillus niger, la proteasi è assai diffusa specialmente tra i saccaromiceti.

Nei miceti furono anche notati, *veleni:* Oser nei fermenti dimostrò quale prodotto della fermentazione alcoolica un alcaloide della composizione C_{13} H_{20} N_4 e Morin isolò dall'alcool una base C_7 H_{10} N_2 la cui tossicità sugli animali venne dimostrata da Wurtz. Nelle spore dell'A. flavescens Ceni e Besta estrassero sostanze alcool o etero-solubili a violenta azione tossica (v. Cap. Aspergillosi).

Quanto agli *idrati di carbonio,* Kühne per primo dimostrò nella Fuligo varians il glicogeno ed Errera ne dimostrò la presenza nel lievito di birra, in molti ascomiceti, tra i basidiomiceti e ficomiceti. Clautrian fece un esatto confronto tra il glicogeno di provenienza animale e quello dei funghi, e dimostrò che quello dei funghi superiori corrisponde assai bene al glicogeno di provenienza animale e che il glicogeno dei fermenti presenta invece notevoli differenze. Infatti il

glicogeno dei fermenti in soluzione è leggermente opalescente e si colora con lo Jodio molto più intensamente in rosso violetto cupo. Harden e Joung notarono anche differenza nel potere rotatorio, cioè, per il glicog. dei fermenti $\alpha_D = +138°,3$ in confronto del glicog. animale $\alpha_D = +191°,1$.

Cremer poi dimostrò che nell'idrolisi il glicogeno dei fermenti fornisce solo glucosio ed il 17 % degli idrati di C. trovato da questo A. nelle spore del genere Penicillium appartiene al glicogeno.

Sappiamo da Sata che gli Actinomyces sono ricchi di grasso, che venne dimostrato solo qualitativamente col Sudan III. Nei fermenti pure esiste, accanto al glicogeno, il grasso, in quantità variabile (dall' 1,4 al 5 % secondo i diversi AA), che per Gerard e Darexy constava di parti uguali di acido stearico e palmitico con poco acido butirrico. Più esatte le ricerche di Huisberg e Roos che in un fermento contenente solo il 2,3 % di grasso sul peso di sostanza secca, poterono dimostrare un acido grasso saturo $C_{15}\ H_{30}\ O_2$ solubile in alcool e etere, un acido $C_{12}\ H_{22}\ O_2$ non saturo che addizionava bromo, un terzo acido probabilmente identico all'acido oleico.

Accanto a questi trovò una colesterina $C_{26}\ H_{43}\ OH + H_2\ O$ con punto di fusione a 159°, sinistrogira.

Anche una lecitina fu trovata nei fermenti (0,3 - 2% sul peso di sostanza secca) e Sedlmayr la definì dipalmitincolinlecitina, difficilmente separabile dall' albumina.

Nelle muffe il contenuto in grasso del micelio varia a seconda del terreno di coltura, dal 0,53 % all'11,25 %; Gerard nel Penic. crust. e nel Mucor mucedo dimostrò la presenza di ergosterina con un punto di fusione di 135° e un potere rotatorio $\alpha_D = -143°,3'$.

L'*acido* più diffuso tra i miceti è l'acido ossalico.

Sono anche importanti biologicamente le *sostanze coloranti;* la « carotina » può fungere da trasportatore di ossigeno e spesso, come nelle spore delle Mucoraceae, serve da sostanza di riserva. Per l'aspergillina, ricavata con debole soluzione ammoniacale dalle spore di A. niger, Linossier dimostrò un assorbimento di ossigeno, per cui la denominò « ematina vegetale ».

Le sostanze coloranti rosso, rosa, nere delle specie di fermenti sono chimicamente ancora sconosciute.

I miceti dunque contengono nel loro tessuto una grande quantità di sostanze più o meno complesse e non ancora completamente conosciute (1); essi perciò devono necessariamente assumere gli elementi di queste sostanze dal mezzo esterno (O. H. N. C. che entrano nella composizione delle loro cellule). L' O. viene assunto generalmente dall'aria, condizione questa che è necessario sia tenuta presente per l' istituzione di buone colture artificiali. Ho detto generalmente, ma riconosciamo che i miceti non possono essere considerati strettamente ed assolutamente aerobî: molti di essi, fra i quali i fermenti, certi Mucor, certi aspergilli, molte Nocardiacee possono vegetare anche in condizioni di anaerobiosi ed allora prendono l' ossigeno loro necessario dalle sostanze ambienti. Mi basta aver citato questi fatti nè mi tratterrò su tali questioni di passaggio tra la vita aerobia e la vita anaerobia che ci condurrebbero ad entrare nella questione tanto interessante delle fermentazioni, perchè ci trascinerebbe troppo lontano dallo scopo prefissoci.

Quanto agli altri elementi necessarî all'organismo, questo lo domanda ai composti minerali od organici, vegetali od animali, morti o vivi che lo circondano. Ma due fatti devono essere presi in considerazione:

1) le sostanze esistenti nel mezzo in cui si trova il micete non sono sempre direttamente assimilabili dal micete stesso donde la necessità di una trasformazione che prepari gli elementi ad una utilizzazione da parte del vegetale.

2) l'alimento divenuto assimilabile entrerà in combinazioni più complesse e giungerà alla costituzione delle materie cellulosiche, protoplasmatiche ecc. che costituiscono le cellule stesse della pianta e per operare queste trasformazioni, per far sì, cioè, che l' elemento assunto dall' ambiente esterno entri a far parte della costituzione della molecola vivente occorrerà che il micete trovi una certa quantità di energia, o, ciò che è la stessa cosa, una certa quantità di calore.

La prima difficoltà nella nutrizione è vinta dai miceti stessi che producono diastasi o fermenti solubili grazie ai

---

(1) BOURQUELOT - Art. « Champignons » del Dictionn. de Physiol. di Ch. Richet 1898, pag. 271, T. III.

quali i composti esterni alla portata della pianta, ma non direttamente assimilabili, subiscono trasformazioni che li rendono assimilabili e utilizzabili.

Poichè le sostanze delle quali i miceti necessitano sono molte e assai svariate, dobbiamo supporre che le diastasi che possono essere secrete siano molte e l'esperienza conferma ciò, mostrando che si trovano in queste piante quasi tutte le diastasi oggigiorno conosciute: invertina, maltasi, sucrasi, diastasi sdoppiante l'amido in destrina e maltosio, citasi dissolventi la membrana cellulosica dei vegetali, diastasi trasformanti le materie albuminoidi in peptoni, lipasi saponificanti i grassi, ecc.

Lo studio di queste diastasi, infinitamente complesso e delicato, è ancora appena iniziato e, per quello che riguarda i miceti patogeni, appena sfiorato.

Una volta preparati e resi assimilabili gli elementi necessarî, occorre quindi alla pianta tutta una somma di lavoro per l'utilizzazione di questi elementi e poichè la mancanza di clorofilla non permette a questa di utilizzare il calore solare, essa dovrà attingere questa energia al substrato nutritivo. L'Aspergillus niger ad es. coltivato su liquido di Raulin consuma, brucia anzi, i 2/3 dello zucchero totale e solo 1/3 è utilizzato per entrare a far parte delle combinazioni complesse delle cellule viventi. L'idrato di carbonio viene dunque ad avere un duplice compito: una parte viene bruciata e scissa in CO_2 ed acqua e produce una certa quantità di lavoro, che ha servito ad elevare l'altra parte ad un grado di organizzazione superiore. Il rapporto tra il peso di alimento utilizzato per la costruzione delle cellule dalla pianta, ed il peso di alimento trasformato può venire — e per primo Pasteur ne stabilì l'importanza — a definire il « potere fermentativo » di un fungo. Ma l'Aspergillus niger — per rimanere sempre nella stessa esemplificazione — dopo aver utilizzata una certa quantità di zucchero per raggiungere il maximum del proprio sviluppo (quantità che può essere indicata come « spesa di costruzione ») continua ad utilizzare lo zucchero del substrato nutritivo, ma senza aumentare sensibilmente il peso della colonia; zucchero, che possiamo considerare « spesa di mantenimento » delle proprie cellule, spesa che continuerà fin tanto che la colonia vivrà.

Ho abbozzato a grandi tratti ciò che avviene nella nutrizione dei miceti, ma ciò non è tutto, poichè le diverse sostanze nutritive hanno un' influenza capitale sullo sviluppo della pianta.

Raulin (1) coi suoi classici lavori aprì la serie delle osservazioni su questo argomento interessantissimo e dimostrò con l'Asperg. niger che si può ottenere per un dato fungo un mezzo nutritivo più o meno complesso, la cui composizione può esser determinata solo dopo numerose esperienze, mezzo optimum, sul quale in condizioni adatte di temperatura, di aereazione ecc. la pianta dà un maximum di raccolta. Una volta ottenuto tale mezzo per quel dato fungo sarà facile apprezzare il valore nutritivo delle diverse sostanze che lo costituiscono, sopprimendole dal substrato, e paragonando coi controlli i pesi di raccolta. Questi concetti formarono la base delle ricerche che si susseguirono numerose, ma che sono ancora ben lungi dall'averci fatto conoscere intimamente la biologia di queste piante; la difficoltà e la laboriosità delle ricerche stesse, che esigono una precisione ed una cura estrema, ci dà ragione della loro relativa scarsità e dei risultati talvolta discordanti. Ad ogni modo, mi sia concesso di citare le conclusioni dei lavori più importanti, che sollevano un velo sulla biologia degli esseri che ci interessano.

Emmerling, (2) che studiò per l'Aspergillus niger il valore nutritivo dei diversi aminoacidi, dimostrò che generalmente convengono meglio quelli portanti in posizione α la funzione aminica che non gli isomeri con funzione aminica in posizione β. Ma l'Asperg. niger, quando sia coltivato in terreni contenenti amidi o aminoacidi o sostanze albuminoidi, dà quasi sempre luogo a formazione di ossalato di ammonio e tale fatto avviene in proporzione notevole quando il micete sia coltivato in terreno contenente peptone Witte; non potè mai invece constatare formazione di ossalato di ammo-

---

(1) RAULIN - Recherches chimiques sur la végétation - Recherches sur le développements d' une Mucedinée dans un milieu artificiel. - Annales des Sciences naturelles 1870.

(2) EMMERLING O. - Oxalsaürebildung durch Schimmelpilze. - Ctrlbl. f. Bakter. 1903, N. 9, 31 marzo Pg. 273-75.

nio, coltivando l' As. nig. su soluzioni di zuccheri (glucosio, levulosio ecc.) e alcooli elevati (glicerina, eritrite) o di acidi non aminati (malico, tartarico, lattico), addizionati di solfato ammonico e ne deduce che nelle colture su acidi aminati, la totalità di questi non è utilizzata per la sintesi della materia albuminoide.

Dox e Maynard (1) che studiarono il comportamento di colture di muffe per parecchie settimane, videro che i ceppi usati (Asp. niger, Penic. expansum e Penic. Camemberti) assimilano durante la prima settimana la maggior parte dell'N. fornito sotto forma di N. ammoniacale o di nitrati, azoto che viene in seguito per un processo di autolisi, secondo gli AA., restituito al mezzo, in gran parte sotto forma ammoniacale, mai sotto la forma di composti nitrici. In capo a 7-8 settimane è stabilito un equilibrio che sembra rimanere costante. Per l'Asperg. nig. non esiste differenza fra le determinazioni di 8 e di 36 settimane. Questi restituisce al mezzo i 3/4 circa dell' N. assimilato; l' N. rimanente rappresenterebbe probabilmente l' N. delle spore e quello di una glucosamina complessa che non subisce autolisi.

Ma le muffe sono capaci di assimilare l' N. anche da corpi più semplici degli aminoacidi. Così in condizioni adatte l'urea e l' acido urico, la glicocolla e l' acido ippurico sono utilizzati con formazione di ammoniaca (Kossowicz (2)) come unica sorgente di azoto. Lo stesso Kossowicz dimostrò (3) che le seguenti specie: Botrytis Bassiana, Penic. glaucum, Mucor Boidini, Cladosporium herbarum, Phytophtora infestans, Penic. brevicaule, Asperg. glaucus, Asp. niger, Isaria farinosa, Fusisporium, sono capaci di assimilare i nitriti, come unica sorgente di N. In un mezzo contenente 10 gr. per litro di nitrito potassico le muffe si svilupparono bene e sporificarono normalmente. In presenza di destrosio, come alimento idro-

---

(1) A. W. DOX & L. MAYNARD — Autolysis of mold cultures. - Journ. of Biol. Chem., agosto 1912, pg. 227.

(2) A. KOSSOWICZ — Die Zersetzung von Harnstoff, Harnsaure u. Glykokell durch Schimmelp. Zeitschr. f. Gärungsphysiol., octb. 1912, pg. 51.

(3) A. KOSSOWICZ — Nitritassimilation durch Schimmelpilze. Zeitschr. f. Gärungsphysiol., oct. 1912, pg. 55.

carbonato, generalmente notò formazione di NH_3 a spese dei nitriti.

Più complete le esperienze recenti di Kostytschew e Tswetkowa (1) dimostrano che l' Asp. niger e il Mucor racemosus riducono i nitrati e li trasformano in nitriti e in ammoniaca.

Alle spese di questi composti inorganici e dello zucchero, le muffe studiate producono, per via sintetica, delle combinazioni aminate organiche.

Fra i prodotti intermediari nell' assimilazione dei nitrati e la sintesi delle materie proteiche, con certezza la presenza dell' acido nitrico, dell' ammoniaca e di composti aminati. Questi prodotti intermediari si ritrovano unicamente nella soluzione: non ne poterono constatare l' esistenza nelle cellule miceliali. Nelle esperienze di breve durata, videro che i nitriti sono trasformati all' esterno del micelio in NH_3 e N. senza esser assimilati. La trasformazione dell'acido nitrico in acido nitroso può essere effettuata dalle due muffe nell' assenza di zucchero; però l' ulteriore assimilazione dell' acido nitroso, almeno nel caso del Mucor racemosus, non avviene che in presenza di zucchero.

Anche le combinazioni solfocianiche possono da certi miceti essere utilizzate come sorgente di N. o di S. ma non come sorgente unica di C. o come alimento unico e comune per quanto riguarda C. e N. (Kossowicz e v. Gröller). (2). Più in là ancora andrebbe Ssadikow che studiò il comportamento di colture di Penic. glaucum su glutine (3) e vorrebbe giungere, dalla maggiore quantità di N. ammoniacale che si può ottenere con colture molto arieggiate, in confronto di colture protette con tappi di cotone, alla conclusione che il Penic. glauc. fissa l' N. atmosferico.

---

(1) S. KOSTYTSCHEW und E. TSWETKOWA — Ueber die Verarbeitung der Nitrate in organische Stikstoffverbindungen durch Schimmelpilze. Zeitschr. f. physiol. Chemie, t. CXI, 1920, pag. 171.

(2) A. KOSSOWICZ u. L. Von GRÖLLER — Rhodanverbindungen als Kohlenstoff, Stikstoff u. Schwefelquelle f. Schimmelp. Sprosspilze u. Bakt. - Zeitschr. f. Gärungsphysiol., oct. 1912, pag. 59.

(3) W. S. SSADIKOW — Biolytische Spaltung des Glutins I u. II Bioch. Zeitsch., t. XLI, 1912, pg. 287-304.

Quanto ai sali metallici, le esperienze che furono dai diversi autori generalmente condotte con l' Asp. niger, dimostrano che i sali di magnesio vengono assimilati sotto forma di composti molto differenti (1), i fosfati solubili ed i pirofosfati alcalini sono bene assimilati, mentre l' ipofosfito di sodio si mostrò tossico (2) e Moillard (3) riducendo la quantità di fosfati nel suo liquido di cultura ad 1/25, notò che il peso di raccolta non solo diminuisce notevolmente, ma lo sviluppo massimo della coltura si ha solo dopo 30 giorni invece di 2 giorni e 1/3. Il glucosio scompare più presto del levulosio e si forma una notevole quantità di acido ossalico, che, dopo l' esaurimento dello zucchero, viene in parte distrutto.

Jegoroff (4) utilizzò la fitina come sorgente di fosforo, e constatò che le muffe sdoppiano la fitina per assimilare poi l'acido fosforico liberato allo stato minerale. Variando gli idrati di carbonio, in terreni in cui la sorgente di carbonio era unica, ottenne i maggiori pesi di raccolta con fitina piuttosto che con fosfato potassico, ma se la sorgente di C. era duplice, ebbe maggior raccolta in terreni con fosfato potassico.

Sull'influenza che lo Zinco e gli altri metalli esplicano sulla vegetazione in particolar modo dell' Asp. niger, esistono numerosissimi studî specialmente della scuola francese : Raulin per primo notò l' azione favorevole di minime quantità di Zn. sul peso delle raccolte. Per Javillier (5) la dose più favorevole sarebbe di 1 decimilionesimo di gr. di metallo. Questo stesso autore con Bertrand osservò poi che Zn. e Mg., introdotti nei liquidi nutritivi contemporaneamente, aumen-

---

(1) H. COUPIN - Sur l'assimil. du Mg par le Sterigmat. nigra. C. R. Soc. de Biologie, 7 marzo 1903.

(2) H. COUPIN - Sur l'assim. du Ph. par le Ster. nig. C. R. Soc. Biol. 14 marzo 1993.

(3) M. MOILLARD - Sur les caract. pres. par la Ster. nig. en présence d' une dose réduite de Ph. C. R. Soc. de Biol. 17 aprile 1920.

(4) M. A. JEGOROFF - Ueber das Verhalten v. Schimmelp. (A. n. und Penic. crust.) zum Phytin. - Zeitschr. f. physiol. Chemie, 25 Nov. 1912, pag. 230.

(5) M. JAVILLIER - Sur l' influence favorable de très petites doses de Zn. sur la veg. du Sterigm. nigra - C. R. Acad. de Scienc. 9 dic. 1908, pg. 1212.

terebbero i pesi di raccolta molto più spiccatamente che non l'addizione separata dei due metalli, e considerano Zn. e Mg. come potentissimi catalizzatori (1).

La presenza di Zn. diminuisce la quantità di zucchero necessario all'A. n. (da 8 a 3) rispetto all'alimento azotato (specialmente N. ammonicale); in presenza di Zn. il consumo è più considerevole in ragione del maggior sviluppo ma il coefficiente di utilizzazione è maggiore senza Zn. (0,4 con Zn.; 0,6 senza Zn.). L'A. n. inoltre in presenza di Zn. fissa più silicio e fosforo, meno solfo, fissa anche più manganese e ferro ma meno magnesio (Javillier) (2).

Lo stesso Javillier (3) si chiese se l'azione dello Zn. possa spiegarsi ammettendo un'azione del metallo su una o più diastasi e vide che la sucrasi in un mezzo privo di Zn. non si trova nè nel liquido di macerazione dell'Asp. nè nel mezzo colturale.

Ciò nonostante l'A. n. fabbrica la sucrasi, ma solo nei primi stadî del suo sviluppo, e la diastasi scompare rapidamente dal micelio; di più, essa non si diffonde mai nel mezzo ambiente.

Ma Sauton (4), studiando variazioni nella composizione del liquido di Raulin, mise in dubbio l'azione dello Zn. come catalizzatore e Lepierre conclude dalle sue esperienze (5) che innegabilmente traccie di Zn. favoriscono in certe condizioni il ciclo evolutivo del fungo che in presenza di Zn. raggiunge più rapidamente il suo peso massimo: questa azione pure essendo utile, non sarebbe però indispensabile; e successiva-

---

(1) G. BERTRAND et M. JAVILLIER - Influence combinée du Zn. et du Mg. sur le dévelopg. de l'A. n. C. - R. Acad. de Sc. 1. CLII. pg. 900, marzo 1911.

(2) M. JAVILLIER - Influence du Zn. sur la consomm. par l'A. n. de ses éléments hydrocarb. azotès et mineraux. - C. R. Ac. Sc. luglio 1912, pag. 190.

(3) M. JAVILLIER - Infl. de la suppression du Zn. du milieu de colt. de l'A. sur la sécret. de sucrase ecc. - C. R. Ac. S. febbraio 1913, pag. 383.

(4) B. SAUTON - Sur la sporulation de l'Asp. nig. et de l'Asp. fumigatus - C. R. Soc. de Biol., febbraio 1913, pag. 263.

(5) CH. LEPIERRE - Inutilité du Zn. pour la culture de l'A. n. - C. R. Ac. Sc. nov. 1913, pg. 876.

mente ammise (1) che l' utilità dello Zn. per l' A. n. non esiste quando si coltivi la muffa su mezzi profondi, in condizioni tali che il rapporto del volume del liquido alla superficie libera di questo sia superiore a 2. Ma Javillier, tornando ad insistere sull' azione dello Zn. come catalizzatore (2), mostrò che, coltivando la muffa in provette di vetro di Jena, l' addizione di piccole quantità di Zn. non favorisce sensibilmente la crescita dell' Asp., mentre invece l' azione di questo elemento è netta in esperienze fatte nelle identiche condizioni ma in vetro di boemia o di quarzo. Il vetro di Jena può cedere al liquido colturale una piccola quantità di Zn. sufficiente per permettere una coltura normale dell' Aspergillus, nè ha valore il reperto di Lepierre riguardo allo spessore dei mezzi colturali (3) poichè lo Zn. esercita la stessa potentissima azione di catalizzatore tanto in mezzi con notevole quanto in quelli a debole spessore.

Ma ora ci si presenta il problema: solo lo Zn. ha un'azione catalizzatrice così potente, oppure anche altri elementi? In secondo luogo, se sì, lo Zn. può essere sostituito da questi?

Bertrand utilizzando composti chimici purissimi osservò che la sporulazione dell' A. n. non si produce in assenza di manganese, anche se siano presenti dosi normali (liq. di Raulin) di Zn. e Fe. (4); in presenza di minime quantità di manganese (1 centomilionesimo; 1 miliardesimo; un decimiliardesimo) mostrò un notevole accrescimento in rapporto al peso dei controlli (5) e per l' Asp. fumigatus, Sauton (6) di-

---

(1) CH. LEPIERRE - Zn. et Aspergillus - C. R. Acad. Sc., gennaio 1914, pg. 67.

(2) M. JAVILLIER - Une cause d' erreur dans l' étude de l' act. biol. des élément chim.: la pres. de traces de Zn. dans le verre - C. R. Acad. de Sc. gennaio 1914, pag. 140.

(3) M. JAVILLIER - Utilité du Zn. pour la croissance de l' A. n. cultivé en milieux profonds - C. R. Acad. Sc. 27 aprile 1914, pag. 1216.

(4) G. BERTRAND - Sur le rôle capital du Mn. dans la format. des conid. de l'A. n. - C. R. Acad. Sc. febbr. 1912, pag. 381.

(5) G. BERTRAND - Extraordinaire sensibilité de l' A. n. vis-à-vis du Mn. - C. R. Acad. de Sc. Febbraio 1912, pag. 616.

(6) B. SAUTON - Sur la sporulation de l'Asp. fumigatus - C. R. Soc. Biol. genn. 1913, pag. 38.

B. SAUTON - Id. id. de l' A. nig. et de l'A. fum. - C. R. Soc. Biol. febb. 1913, pag. 263.

mostrò la necessità, per la formazione di spore, di S. Fe. Mn. e K.

Sostituendo lo Zn., su circa una cinquantina di elementi sperimentati, uno solo, il Cadmio, permise a Javillier (1) di ottenere risultati che avevano qualche analogia con lo Zn. benchè inferiori: questi risultati furono in parte contraddetti da Lepierre (2) pel quale il Cd. potrebbe sostituire completamente lo Zn.; ed il Glucinio, benchè più lentamente, darebbe gli stessi risultati dello Zn. (così l' Uranio ed il Rame) cosicchè questo verrebbe a perdere la sua parte di elemento catalizzatore specifico.

Dobbiamo però notare che questo A. usò nelle sue esperienze di matracci di vetro di Jena, e Javillier potè, usando matracci di vetro di boemia confermare che nessun elemento ha un' azione catalitica tanto potente quanto lo Zn. (3). Ma se le forti diluizioni dei sali metallici di cui finora ho trattato esplicano un' azione più o meno favorevole sullo sviluppo del micete, questi diventano dannosi a concentrazioni variabili secondo ciascuno di essi (4). La più forte concentrazione per i sali di Zn. che permette al micete di svilupparsi in condizioni favorevoli è di 0,1 %; per i sali di Mg. sembra raggiunga il 0,5 % (5).

Visto così per sommi capi l' azione dei diversi composti chimici sullo sviluppo di qualche micete, rimane sempre aperta la questione se i risultati possano esser generalizzati;

---

(1) M. JAVILLIER - Sur la substit. au Zn. de divers élém. chim. pour la cult. du Sterigm. nig. - C. R. Ac. Sc. dic. 1912, pag. 1551.

(2) CH. LEPIERRE - Sur la non specif. du Zn. comme catal. biol. pour la cult. de l' A. n. etc. - C. R. Ac. Sc. gennaio 1913.

— Remplac. du Zn. par le Glucinium dans les cult. de l' A. n. - C. R. Acad. Sc. 3 febbraio 1913.

— Zn. et Asp. nig., Bull. Soc. Chim. t. XIII, pag. 359.

— Remplacem. du Zn. par l' Uranium etc. - C. R. Ac. Sc. t. CLVI, pag. 1179.

— Id. id. par le cuivre etc. - C. R. A. Sc., maggio 1913, pag. 1489.

(3) M. JAVILLIER - Sur la cult. de l' A. n. dans les milieux où le Zn est remplacé par divers éléménts chim. - Bull. Soc. Chim. Biol. giugno 1914, pag. 55.

(4) A SARTORY et P. BAILLY - Act. de quelques sels de terres rares sur lec cult. de l' A. fumig. - C. R. Soc. de Biol. 1921, pag. 361.

(5) J. BURONSKY - Die Salze Zn. Mg. Ca. und ihr Einfl. auf die Entwick. v. A. N. - Ctrbl. f. Bakter. 11 N.° 1, 5 dic. 1912.

solo l'esperienza ce lo potrà dire, nè oso pronunciarmi su tale questione.

Rimane ora da considerare brevemente l'azione degli agenti fisici.

Ray (1) notò che in un mezzo in movimento il tallo della Sterigmat. alba assume una forma sferica: i filamenti dapprima diretti secondo i raggi di una sfera, in seguito si ramificano in tutti i sensi: il sistema di sostegno diveniva molto sviluppato con tendenza alla struttura cellulare. L'apparato riproduttore compariva tardivamente, mal conformato, con membrane spesse, con setti. Comparivano precocemente forme di conservazione; la crescita della pianta, dapprincipio rapida, si rallentava rapidamente. Sartory (2) dimostrò che le deformazioni sono funzione dell'accelerazione dell'agitazione; gli apparati riproduttori possono subire trasformazioni complete (Mucor flavus, M. fuscus, M. reticulatus, Sterigmatocystis carbonaria). In molti casi vide l'agitazione favorire la dissociazione degli articoli componenti il tallo e comparire delle formazioni a tipi di fermenti.

Anche la luce, e specialmente i raggi ultravioletti hanno influenza deleteria sullo sviluppo dei miceti; citerò solo le esperienze di Raybaud (3) che utilizzò lampade di quarzo o a vapore di mercurio; con prismi e lenti di quarzo ottenne spettri molto estesi, e col Phycomyces nitens osservò fin dal primo giorno dopo la semina, e prima che il micelio fosse visibile, delle depressioni lineari alla superficie della gelatina lungo linee corrispondenti alle strie dello spettro aventi lunghezza d'onda comprese fra 0,330 e 0,248 μ.

Questa « immagine » dello spettro, nei giorni successivi diventava più evidente per la mancata crescita della muffa nelle regioni considerate.

Fenomeni analoghi, ma meno intensi, potè osservare anche con la Sterigmatoc. nigra e il Rhizopus nigricans.

---

(1) citato da: SARTORY v. s.

(2) A. SARTORY — Etudes expériment. de l'influence de l'agitation sur les champignons inférieurs. Tesi della facoltà di scienze Parigi 1908.

(3) L. RAYBAUD — De l'influence des rayons ultra-violets sur le dévélopp. des moisissures. C. R. dell'Acd. de Sc. 18 ott. 1909 pag. 634.

I raggi del radio arrestano la crescita del micelio dei miceti (1) (Dauphin) e ne impediscono la germinazione delle spore.

Essi provocano la comparsa di vere cisti nell'interno dei filamenti. Le spore ed il micelio sottoposti all'azione del radio non sono uccisi, perchè, se si riportano in condizioni normali, quelle possono germogliare, mentre questo continua a svilupparsi nuovamente.

I miceti nella loro vita parassitaria.

Nello studio delle micosi il primo problema che ci si presenta è quello dell'origine, della provenienza, per meglio dire, dei miceti che le determinano. E possiamo considerare tre origini: umana, animale, saprofitica.

Per molte micosi l'origine umana, la trasmissione diretta o indiretta da uomo malato ad uomo sano, è da lungo tempo conosciuta; ciò avviene specialmente per le tigne; e tra queste, per quelle forme da miceti propriamente umani, tale modo etiologico è la regola. Ma se il micete è invece comune all'uomo ed agli animali, allora l'infezione dell'uomo è rara e la provenienza dall'animale è abituale (per esempio nelle tricofizie). Ma esiste anche un terzo modo d'infezione pel quale le micosi si distinguono dalle affezioni determinate dai bacterî, da quelle almeno, dovute a germi patogeni altamente differenziati, come il bacillo della tubercolosi, lo streptococco, il gonococco, ecc. voglio cioè accennare all'origine saprofitica che merita speciale attenzione.

I miceti di certe micosi esisterebbero cioè nella natura su materiali inerti o su vegetali sui quali si svilupperebbero e si riprodurrebbero, ed è per contatto con questo materiale inerte o questi vegetali che l'uomo o l'animale sarebbero infettati. Una simile concezione che è logicamente seducente, è anche in accordo coi fatti?

---

(1) J. DAUPHIN — Influence des rayons du Radium sur le dévélopp. et la croissance des champ. infér. - C. R. Acad. Sc. 18 genn. 1904, pag. 154.

I lavori di Brocq Rousseau (1) su paglia d' avena, di Bellisari (2) su polveri residui di cereali, di Conn (3) su campioni di terreno, di Sanfelice su muffe dell' aria, per citare solo i più importanti, dimostrano chiaramente quanto i miceti siano sparsi nella natura (4); Bellisari anzi in un campione di polvere di grano isolò ben 24 colonie di streptotrichee contro 17 di bacteri, e i miceti si mostrarono patogeni per i conigli.

È dunque facilmente comprensibile il fatto, che, se dei miceti dotati della proprietà di poter vivere in istato parassitario vengono in contatto con degli organismi viventi, in determinate condizioni possano contagiare l'uomo e gli animali. Così, per quella forma conosciuta clinicamente col nome di actinomicosi, si deve mettere in prima linea nell' etiologia dell' affezione, prima ancora dell'origine animale, quella saprofitica: non è per nulla raro trovare nel seno stesso delle lesioni actinomicotiche delle particelle vegetali che non ripugna pensare abbiano servito di veicolo al parassita. Rénon (5) dimostrò l' esistenza di spore d' Aspergillus fumigatus su certi grani e mostrò anche che l'uomo si contagia per il contatto diretto con questi grani.

All' accettazione incondizionata dell' ipotesi dell' origine saprofitica delle micosi manca la sanzione dell' esperienza, ma è facile comprendere come una prova sperimentale e definitiva sia difficile da dare — poichè le forme sotto cui i parassiti esistono nella natura sono verosimilmente molto differenti da quelle sotto cui li conosciamo nella loro vita parassitaria o artificiale nelle colture, e nessun dato finora abbiamo che ci guidi nella ricerca di queste forme saprofiti-

---

(1) BROCQ ROUSSEAU — Etude sur une paille moisie - Bull. Soc. Centr. Med. Vet. 30 apr. 1905. Ref. in Bull. Institut Pasteur 1905, pag. 149.

(2) G. BELLISARI — Sulla presenza e sulla patogeneità di streptotr. nelle polveri residui di cereali. Ann. d' Ig. sperim. t. XIV f. 3, pag. 467.

(3) H. JOEL CONN — Soil flora studies — In « Journ. of Bacter. » t. II. pag. 137.

(4) F. SANFELICE — Ueber die pathogene Wirkung einiger Streptothrixarten - Ctrlbl. f. Bakter, I, 16 giugno 1904, pag. 335.

(5) L. RENON — Etude sur l'aspergillose - Paris, Masson e C. Edit. 1897.

che — ma dal punto di vista pratico noi possiamo ritenere che per alcune micosi, e specialmente per l'aspergillosi e la così detta actinomicosi, l'origine saprofitica è quasi sicuramente dimostrata.

Qualunque sia l'origine di una micosi, è necessaria la penetrazione nei tessuti d'un elemento parassitario (spore più spesso), che trovi in un trauma più o meno grave o anche insignificante o una lesione anche minima, una porta d'entrata che gli dia l'accesso nell'organismo.

Evidentemente le parti scoperte sono maggiormente esposte delle altre alle lesioni; così delle micosi sono più frequenti quelle cutanee e fra queste specialmente quelle del capo.

Ma il tegumento esterno non è il solo che possa esser colpito e la porta d'entrata dell'infezione può esser riconosciuta in un viscere, come nell'aspergillosi polmonare (Rénon) (gli studi di Ballin (1) dimostrano che le spore di Aspergillus fumigatus e di Asper. niger penetrano per inalazione fino negli alveoli polmonari della cavia; consecutivamente esse possono svilupparsi nelle pareti alveolari, nel tessuto delle quali sono penetrate) o nella sporotricosi d'origine alimentare (2).

Quale è l'ulteriore destino delle spore una volta introdotte nell'organismo vivente?

Bodin e Savouré (3) che nelle loro esperienze iniettarono spore di funghi patogeni (Rhizomucor parasiticus, Rhizopus equinus, Mucor corymbifer, Aspergillus fumigatus) e di miceti non patogeni (Sterigmatocystis pseudonigra, Asper. niger) nella cavità peritoneale della cavia, constatarono sempre, qualunque siano le spore impiegate, 3-4 ore dopo l'iniezione, una netta leucocitosi, dapprima polinucleare, poi mononucleare. Verso la 36ª ora esistono quasi sempre altrettanti mononucleari che polinucleari. I polinucleari dapprima, poi i mono-

---

(1) BALLIN — Das Schicksalinhalierter Schimmelpilzsporen - Zeitschr. F. Hyg. 22 agosto.

(2) DE BEURMANN, GOUGEROT et VAUCHER — Sporotrichose d'origine alimentaire - Bulletin. Soc. Med, des Hôpitaux. t. XXVII pagina 909.

(3) BODIN et SAVOURÈ — Recherches expérim. sur les mycoses internes. - Arch. de Parasitol. N. I, 1904, pag. 110.

nucleari fagocitano le spore, provengano esse da specie patogene o no. Non videro mai minime tracce di germinazione delle spore libere nel liquido peritoneale o inglobate dai leucociti, fino al 4° giorno. Per Bodin e Savouré sono i fagociti, che, trasportando le spore come corpuscoli inerti, le generalizzano nell' organismo; arrestandosi nei capillari viscerali (fegato, rene, milza, gangli linfatici) determinerebbero le lesioni micotiche.

Se si tratta di micete patogeno, la spora germoglia e produce alterazioni locali, mentre se si tratta di miceti non patogeni le spore scompaiono in capo ad un tempo più o meno lungo. Sempre per questi AA. nel caso di micete patogeno, la fagocitosi è incompleta: per ragioni attinenti alla funzione fisiologica del parassita o forse per la struttura delle spore meglio protette, non c' è digestione intracellulare delle spore, che, rimanendo intatte, germinano in seguito. Nel caso di specie non patogene avverrebbe invece la completa digestione delle spore stesse. Queste osservazioni contraddicono in parte quelle antecedenti di Rénon (1), che per l' Aspergillus fumigatus e l'Aspergillus niger, pur mettendo nella giusta luce l'importanza della via linfatica e dei fagociti per la generalizzazione delle spore, vide nei conigli inoculati intraperitonealmente già in capo a tre ore iniziato il processo fagocitario, ma mentre per la specie non patogena già quasi tutte le spore sono fagocitate, per l' A. fumigatus invece, poche spore sono inglobate dai leucociti, la maggior parte rimangono libere nell' essudato. Per Rénon quindi le reazioni dei leucociti, mediocri e quasi nulle per il fungo patogeno, sarebbero probabilmente la ragione diretta del loro potere virulento senza che sia possibile spiegare la causa intima del fenomeno.

Ma, rispetto all' agente patogeno, si possono trovare variazioni di virulenza come per i bacteri ?

Per mia esperienza dovrei dire che, entro limiti notevolmente ristretti, esistono variazioni di virulenza. Dopo una lunga serie di trapianti, coltivando su mezzi artificiali per

---

(1) RÈNON - Recherches sur le premier stade de l'infect. dans l'aspergillose expérimentale - C. R. Soc. de Biol. 25 luglio 1896.

qualche anno lo stesso micete, in condizioni poco favorevoli al suo sviluppo, si riesce ad avere un ceppo di virulenza attenuata; ma basta il passaggio attraverso ad un animale da esperimento recettivo per restituire al micete tutta la sua virulenza.

Ciò potei constatare per la Lichtheimia italica.

Si presenta ora un altro quesito: miceti che appaiono non dannosi all'organismo possono, in determinate circostanze, diventare patogeni?

Bresciani (1) in ricerche eseguite su ratti con ceppi di Sterigmatocystis nigra e di A. fumigatus, dopo rapido passaggio da un animale all'altro ottenne una virulentazione dei miceti stessi, tale da uccidere rapidamente per setticemia micotica gli animali da esperimento, per cui appare logico attribuire la denominazione di *non patogeni* a miceti che ad un saggio conveniente non mostrano di poter spiegare un'azione offensiva tale da determinare un processo morboso, sia pur lieve, localizzato o generale; agli altri si può assegnare l'aggettivo di *patogeni,* ma si dovrebbero anche distinguere in *più o meno facilmente virulentabili* a seconda della intensità del processo morboso che sono capaci di sostenere ed il periodo di soggiorno nell'organismo animale di cui abbisognano per determinare il processo morboso stesso (Bresciani).

Più importante della virulenza mi sembra essere, nell'inoculazione delle micosi, la forma sotto la quale il fungo penetra nell'organismo; così colture non sporulate si mostrano difficilmente infettanti; lo stesso accade di vecchie colture ancora viventi, mentre una coltura ricca di giovani conidî dà il maggior numero di risultati positivi. Di più: Bodin (2) notò che per un dato animale, solo una data formazione conidiale d'un parassita pleomorfo è facilmente inoculabile, mentre le altre forme dello stesso non lo sono affatto.

---

(1) G. BRESCIANI - Sulla virulentazione dei miceti - Nota I - Riv. di Biologia Vol. VI, fasc. III, 1924.

(2) E. BODIN - Les champignons parasites de l'homme - Masson e C. Ed. Paris, 1902.

Passando ora alle condizioni di sviluppo delle micosi inerenti all' organismo infettato dobbiamo confessare che ben poco di preciso finora conosciamo.

È certo che esistono individui refrattarî ad una data micosi per la loro età o per altre condizioni difficili da precisare (ciò che avviene p. es. per certe tigne), dobbiamo però riconoscere che per certe micosi queste condizioni speciali dell' organismo sembrano essere di importanza minima e che per tutte le micosi in genere che formeranno l' oggetto della nostra trattazione, sembrano intervenire solo come fatto di debilitazione e di minorata resistenza dell' organismo.

Forse altre condizioni d' ordine puramente fisico possono intervenire nello sviluppo delle micosi, ma questo lato della questione è sempre molto oscuro e le ricerche di Lesage (1), quantunque assai interessanti, ci illuminano solo assai scarsamente.

Comunque sia, una volta iniziatasi la vegetazione del micete nei tessuti, noi potremo constatare nel punto invaso lesioni attinenti a due ordini di fatti: 1.° lesioni meccaniche dovute all' azione delle cellule parassitarie che dissociano ed alterano gli elementi dei tessuti; 2.° una vera reazione di difesa conforme alle leggi generali, traducentesi coll' invasione di cellule fagocitarie; in una parola troveremo delle lesioni infiammatorie il cui grado di intensità varia a seconda del parassita in causa, della natura del tessuto, e che può giungere, come vedremo, fino alla formazione di raccolte purulente o di focolai tubercoliformi, con presenza di cellule giganti.

Da queste lesioni locali dovute al parassita per sè stesso, e dalla reazione di difesa che esso determina, nasceranno disordini più o meno intensi e più o meno gravi, a seconda dell' estensione dell' infezione, dello sviluppo del parassita e dell' importanza del tessuto od organo invaso.

L' esperienza clinica ci permette però di dire in ogni modo, che la gravità di questi disordini dipende più dalla localizzazione anatomica che dalla lesione o dal parassita stesso.

---

(1) LESAGE — De la possibilitè de quelques mycoses dans la cavité respiratoire basée sur l'hygrométrie de cette cavité - Tesi di Parigi, 1899.

Sviluppatasi in un punto qualsiasi, la micosi evolverà localizzata o potrà estendersi per via di continuità, oppure, in certi casi, per disseminazione degli elementi parassitari attraverso i vasi ed allora la molteplicità delle regioni invase e l'importanza degli organi colpiti, creano, di regola, uno stato generale grave. Lo stesso accade quando i focolai micotici divengono sede di infezioni bacteriche secondarie di varia natura, e che si sovrappongono con le loro lesioni locali e generali a quelle della micosi preesistente.

Fino a poco fa le micosi erano considerate come infezioni tutto affatto particolari distinguendole, per l'evoluzione, dal carattere della maggior parte delle infezioni batteriche che hanno un meccanismo tossi-infettivo d'azione: Il micete agirebbe, per sè stesso, nel punto in cui si sviluppa, non secernendo in questo punto tossine suscettibili di diffondersi nell'organismo e di alterarne gli elementi; neppure nelle colture sarebbero state trovate sostanze attive sugli animali sensibili ai diversi parassiti (1). Ma recentemente i lavori di ricerca, moltiplicatisi, dimostrarono l'esistenza di endotossine.

Roger (2) vide che le colture di Endomyces albicans, uccise col calore, erano tossiche pel coniglio se iniettate nel peritoneo o nelle vene, e tale tossicità era legata al corpo dell'Endomyces e non alla parte liquida delle colture.

Nello stesso ordine di idee, Concetti, triturando il protoplasma dell'Endomyces, ottenne, dopo centrifugazione, due strati: uno superiore tossico, ed uno inferiore non tossico. I tentativi di estrazione dell'endotossina dell'Asperg. fumigatus diedero apparentemente risultati opposti; Roger però con la triturazione di colture ottenne l'aspergillina che nei conigli dava disturbi paraplegici. Il Penicillium crustaceum contiene pure probabilmente una endotossina attiva come risulta da esperienze dello stesso Roger (3).

Gougerot e Blanchetière descrissero delle endotossine nello Sporotrichum Beurmanni (4), pare però debba trattarsi, piut-

---

(1) BODIN — loco citato.

(2) H. ROGER — Les endotoxines microbiennes - C. R. Soc. Biol. luglio 1909, pag. 161.

(3) H. ROGER — Ibid.

(4) GOUGEROT et BLANCHETIERE — C. R. Soc. de Biologie, luglio 1909, pag. 159.

tosto che di vere endotossine, di endotossine parziali che meritano un posto a parte (Besredka) (1).

Per Purpura (2) nel filtrato di brodoculture delle streptotrichee sarebbero dimostrabili delle tossine che producono una grave intossicazione, e la morte delle cavie in breve tempo.

Anche nel Rhizopus nigricans furono descritte endotossine, come vedremo più avanti.

Gli studî a cui ho ora appena accennato e che presentano ancora gravi lacune, ci permettono di intravedere a quale risultato potrebbero condurre sia dal lato diagnostico che terapeutico, ed è da augurare che possano venire proseguiti con maggiore alacrità.

Qualche favorevole risultato terapeutico o sperimentale venne già ottenuto con la preparazione di vaccini; e ne parleremo partitamente nei varî capitoli, così per le reazioni di fissazione del complemento, cutireazioni, reazioni anafilattiche.

E quanto ai segni di reazione generale dell'organismo invaso, devo citare un dato di fatto che osservai costantemente anche negli esperimenti sugli animali ed a cui mi sembra non si sia data l'importanza che merita, specialmente utile nelle diagnosi differenziali: l'eosinofilia del sangue. I leucociti eosinofili possono raggiungere valori cospicui (fino al 12 %).

Un ultimo punto mi rimane ora da trattare: lo stato del parassita nelle lesioni micotiche. Studiando le diverse micosi si è colpiti dalla grande uniformità morfologica dei miceti in seno ai tessuti dell'organismo vivente.

Questi miceti, coltivati sui mezzi artificiali daranno delle forme di riproduzione variabili e più o meno complesse a seconda dei miceti stessi, ma nella loro vita parassitaria queste forme non si ritrovano più, e tutte le micosi, possiamo dire, non ci presentano nelle loro lesioni, che delle forme che possiamo considerare involutive o degenerative il cui modo di

---

(1) A. BESREDKA — Endotoxines microbiennes - Bull. Institut. Pasteur, 1914, N. 4 5.

(2) F. PURPURA — Sulle tossine delle streptotricee - XXV Congr. della Soc. Ital di Chirurgia. Roma, novembre 1912.

riproduzione si trova ridotto al suo tipo più semplice e primitivo (1).

La spora che ha vegetato nel seno dei tessuti viventi produce un filamento miceliale più o meno ramificato e settato tratto tratto, in seguito si osservano comparire setti trasversali più ravvicinati nel filamento, che viene così diviso in piccoli segmenti rettangolari od ovoidi, messi ulteriormente in libertà e che furono chiamati, benchè impropriamente, « spore miceliali » (2).

Questa denominazione non è esatta perchè in questa segmentazione di un filamento non c'è nulla che ricordi la formazione delle spore o dei conidî che generalmente avviene per gemmazione.

Per molti parassiti però (Nocardiaceæ, Aspergilli, Mucor) è possibile osservare una modificazione morfologica dei filamenti parassitarî che si traduce con un ispessimento delle pareti di questi filamenti alla loro estremità, così che ne risultano delle formazioni a clava le cui dimensioni possono esser considerevoli. Sul significato di queste forme radiate o a rosetta molto si è discusso; da principio considerate come organi di fruttificazione (conidî), poi come forme di involuzione; oggi quasi concordemente sono ritenute come forme di resistenza del parassita: le clave non si trovano nelle colture comuni; compaiono solo in terreni poco favorevoli allo sviluppo del fungo (terreni addizionati di sangue), nei tessuti animali, in presenza di cellule destinate ad attaccare il parassita, e consistono in una reazione di difesa di questo che protegge le sue cellule aumentandone lo spessore delle pareti, analogamente alla capsula elaborata da certi bacterî per difendersi contro le reazioni dell'organismo invaso.

---

(1) NICOLLE e PINOY — (C. R. Acad. de Sc. 18 febbraio 1907 pag. 396) descrissero in un caso di micetoma a grani neri delle forme conidiali nel tessuto che circondava i grani. Più tardi Pinoy ancora (C. R. Acad. Sc. gennaio 1911 pag. 286) in un caso di sporotricosi generalizzata osservò forme di fruttificazione molto nette dello Sporotrichum nell'interno dei capillari. A quanto mi consta non furono descritti altri reperti di fruttificazione dei funghi nell'interno stesso dei tessuti umani

(2) BODIN — loco citato.

Possiamo dunque ritenere che nelle lesioni dell'organismo i miceti patogeni ci si presentano quasi sotto lo stesso tipo; nè fra le diverse specie patogene, nella loro vita parassitaria, dal punto di vista morfologico, esistono differenze essenziali. Solo su caratteri secondarî (dimensione, forma più o meno allungata dei filamenti miceliali, loro disposizione e loro localizzazione in un dato organo prevalèntemente), noi potremo appoggiarci per istabilire la diagnosi differenziale microscopica della specie. Di più: per le specie vicine lo studio microscopico dei parassiti nelle loro lesioni non può condurci a stabilire sicuramente la diagnosi di queste specie, e solo la coltura ci potrà permettere di dare un responso esatto.

Le ricerche che attualmente subiscono un vigoroso impulso da parte di molti studiosi, richiamano la nostra attenzione su fatti nuovi, inattesi: sulla possibilità cioè di simbiosi che in date condizioni possono stabilirsi tra miceti e bacteri.

Sono specialmente i funghi del genere Nocardia e Cohnistreptothrix che presentano più facilmente questo fenomeno, ed è ben noto ai clinici che dalle lesioni così dette actinomicotiche ben raramente si può isolare il fungo in coltura pura — assai più spesso cocchi e bacterî sono presenti col fungo nelle lesioni stesse; il decorso clinico di tali forme e la relativa prognosi sono assai più gravi.

Si pensa che questo fatto indichi semplicemente un' invasione secondaria di lesioni primitivamente micotiche da parte di germi banali, ma se questa ipotesi può in qualche caso trovar conforto da fatti accuratamente osservati nel malato, il più delle volte è il compiacente cuscino su cui si adagia la nostra ignoranza nè deve ripugnare al nostro pensiero l' ammettere che talvolta bacterî e miceti possano preparare vicendevolmente il terreno al reciproco sviluppo a più grave detrimento dell' ospite.

Quanti problemi nuovi si affacciano se teniamo presente quanto ho semplicemente adombrato!

Qualche dato sperimentale esiste a conferma di questa ipotesi: Goy (1) notò che il filtrato sterilizzato di certi Mu-

---

(1) P. GOY — Action de filtrat de «Mucor» sur le développement des cultures microbiennes - C. R. Soc. de Biol. Nov. 1922 pag. 1007.

cor agisce favorevolmente sullo sviluppo di certi microbî patogeni per l' uomo. Il bacillo istolitico seminato su terreno addizionato di filtrato dopo sole 14 ore mostra già numerose colonie (31, in media) mentre nei tubi di controllo non si constata alcuno sviluppo nello stesso lasso di tempo. Risultati dello stesso ordine ottenne con uno streptococco, con il B. difterico, col B. perfringens e con il B. sporogenes. Il filtrato di Mucor non favorisce lo sviluppo del bacillo della tubercolosi su mezzo di Petroff che a condizione di esservi aggiunto prima della coagulazione dell'albumina.

La proprietà acceleratrice del filtrato è assai resistente al calore, ma può esser distrutta dal radio.

Chiurco (1) notò che sperimentalmente le associazioni microbiche: ifomiceti patogeni-bacterî piogeni sono molto più patogene che i diversi microrganismi isolatamente.

Ricorderò ancora il reperto di Bolognesi e Chiurco (2) che in un caso di Noma, accanto a comuni stafilococchi piogeni trovarono l' Actinomyces bovis.

L' esperienza clinica che ebbi agio di fare usufruendo largamente di materiale messo a mia disposione dal Prof. Morelli che vigilò con assidua cura il mio lavoro ed al quale debbo vivissima gratitudine, mi induce a parlare di un altro fatto: l' esistenza cioè in uno stesso individuo di parecchi miceti. È specialmente l' esame colturale che ci permette di stabilire ciò; l' esame a fresco degli sputi, come ho già detto, non può fornirci elementi sufficienti per ammettere una pluralità di germi in questione.

Si tratta in generale, in questi casi, di mugnai, di panettieri, di individui cioè soggetti ad inalare continuamente con cospicua abbondanza polveri vegetali di particolare finezza.

Il problema se in questi casi l' agente patogeno principale sia l' uno piuttosto che l' altro, se cioè uno solo dei miceti abbia provocato la lesione e gli altri vi si siano impiantati successivamente avendo così il solo significato di specie sa-

---

(1) CHIURCO - Simbiosi tra ifomiceti patogeni e schizomiceti - Riv. di Biol. 1922, fas. 6.

(2) BOLOGNESI e CHIURCO - Su la patogenesi del Noma - Pathologica, 1° luglio 1923, N. 351.

profite, oppure se tutti i germi concorrano insieme a determinare le lesioni, favorendosi a vicenda a spese dell'ospite, sarà un problema da risolvere volta per volta — se lo potrà — dal biologo. Per il medico pratico basta la diagnosi di micosi perchè ne scaturisca il precetto terapeutico.

Metodi di ricerca

L'esame microscopico dei miceti nella loro vita parassitaria, nelle lesioni che provocano o nel materiale proveniente dalle lesioni stesse, è necessario perchè ci permette una conoscenza più completa della morfologia e del comportamento biologico dei parassiti che ci interessano, e perchè l'esame microscopico diretto ci può permettere, come abbiamo già visto, di addivenire ad una diagnosi in certi casi, esatta.

L'esame microscopico può essere eseguito a fresco, direttamente, utilizzando un ingrandimento di 400-500 diametri. Per il miglior risultato dell'osservazione è consigliabile rischiarare il preparato o mettendo una goccia di sol. acquosa di potassa caustica al 40 °|₀ su un portaoggetti e, depostovi il materiale in esame, ricoprire con un vetrino coprioggetti e riscaldare dolcemente per 15-20′ come consiglia Bodin; oppure, seguendo il metodo di Crookshank: una goccia di glicerina su un portaoggetti una goccia di alcool su un coprioggetti, si porta il frammento da esaminare sull'alcool e si rovescia il coprioggetti sul portoggetti. Si porta il vetrino così preparato sulla lampada fino a formazione di bolle di aria, dopo due o tre volte si comprime il copri sul porta oggetti, si lascia raffreddare e si luta.

Quando i parassiti siano scarsi nel materiale in esame si potrà ricorrere all'arricchimento: basterà per ciò trattare il materiale stesso con una soluzione di potassa caustica — di solito è sufficiente una soluzione al 2 °|₀ ma, se del caso, si può ricorrere a concentrazioni anche maggiori — e centrifugare. Gli elementi dei tessuti vengono fluidificati mentre le cellule vegetali non intaccate dall'alcali, acquistano in rifrangenza.

Ho ottenuto ottimi risultati utilizzando la seguente miscela (1) che ha il vantaggio di rischiarare e di fissare il materiale nello stesso tempo, permettendo, quando la chiusura dei vetrini sia fatta accuratamente, di ottenere dei preparati che si conservano per un certo tempo:

Glicerina	gr. 20
Ammoniaca	» 10
Alcool ass.	» 20

Quando invece si vogliano allestire dei preparati duraturi, o necessiti studiare la fine struttura del micete, o le alterazioni istopatologiche dei tessuti provocate dal parassita, si dovrà ricorrere agli strisci del materiale in esame su vetrino, fissati al calore e colorati come più avanti sarà detto, o alla fissazione e all'inclusione dei pezzi che ci interessano.

Per la fissazione possono esser utilizzati con ottimi risultati l'alcool assoluto, il liquido di Zenker, il sublimato acetico (sublimato 3 gr., acido acetico 1 gr., acqua gr. 100): l'inclusione e le sezioni saranno eseguite secondo i comuni metodi istologici.

La colorazione degli elementi miceliali presenta notevole difficoltà, nel senso che non possediamo ancora un metodo di colorazione elettiva dei loro elementi filamentosi.

Passerò rapidamente in rivista i principali metodi che permettono di ottenere dei risultati, se non in tutto soddisfacenti, almeno sufficienti per lo studio istopatologico e micologico.

1) Metodi di Gram e di Weigert — eseguiti con le solite modalità, forniscono in mani esperte buone colorazioni, ma occorre che la differenziazione sia eseguita con estrema lentezza utilizzando olio di garofani vecchio o allungato con xilolo.

2) la colorazione con la tionina fenica di Nicolle:

Tionina	50 cgr.
Acido fenico . . .	1 gr.
Alcool ass.	10 CC.
Acqua dist. . . .	90 »

(1) vedi ABEL — Bakter. Taschenbuch — Würzburg Kabitzsch Edit.

lasciando i preparati 1′ nella soluzione colorante, seccando e montando in balsamo, dà risultati discreti, specialmente con l'Aspergillus fumigatus (Rénon), quantunque i preparati si scolorino rapidamente.

3) Unna consiglia di colorare i preparati per 3′ - 4′ in bleu policromo, lavare in acqua e poi in alcool; i preparati vengono posti in seguito per 3′ - 4′ in una miscela di Orange gr. 1, tannino 33 gr., acqua 100 cc. — disidratazione in alcool; xilolo, balsamo.

4) E. Perrin de la Touche e Bodin consigliano il metodo di Anglade e Morel per la colorazione della nevroglia leggermente modificato; e cioè: colorazione delle sezioni per 24h in una soluzione alcoolica satura di bleu Victoria allungato a parti uguali con acqua distillata (si può sostituire il bleu di Toluidina di Nicolle o anche il bleu policromo di Unna). Lavaggio accurato in acqua; azione della soluzione jodo-jodurata di Lugol per 5′ poi lavaggio in acqua. Asciugare accuratamente con carta da filtro, successivamente decolorazione con: Xilolo p. 1 olio d'anilina p. 2; poi Xilolo-balsamo.

Come colorazione di contrasto può esser utilizzata l'eritrosina 1 % per 5′ prima dell'azione del bleu Victoria.

5) La fuxina di Ziehl molto allungata, una soluzione idro-alcoolica molto diluita di bleu di metilene o di violetto di genziana dànno talvolta risultati buoni.

6) la safranina in sol. acq. poco concentrata lasciata agire per 5'-10' e più, secondo la necessità, dà, specialmente quando i pezzi siano stati fissati in alcool, una buona colorazione del tessuto e nello stesso tempo il micelio assume una colorazione rosso aranciato chiaro.

7) il metodo tricromico di Ramon y Cajal mi ha dato risultati discreti: le ife mantengono una colorazione rossa più o meno intensa.

8) Barthelat consiglia la colorazione delle sezioni (da pezzi fissati in sublimato acetico) con una prima colorazione di fondo con soluzione di Orange o di eosina — lavaggio in alcool 60° — colorazione per 4'-5' in sol. acq. di bleu di toluidina 2 % — decolorazione in alcool 60° — disidratazione-balsamo.

Tutti questi metodi possono dare, come dissi, in mani esperte risultati soddisfacenti: non v'è che l'imbarazzo della scelta.

Esame dei miceti nella loro vita saprofitica

Per le ricerche micologiche e specialmente quando si voglia fare uno studio morfologico, si può ricorrere alla dilacerazione di frammenti delle comuni colture servendosi di una goccia di acido acetico, come consiglia Bodin, o della miscela glicero-alcoolico-ammoniacale.

Miglior cosa è servirsi di colture sopra vetrino in una goccia di brodo glucosato o maltosato; è così possibile seguire al microscopio la germinazione delle spore, la formazione del micelio, degli organi di fruttificazione.

A questo scopo furono descritti diversi metodi — il mezzo più semplice è di portare su un portoggetti sterilizzato alla fiamma e posto in una scatola di Petri pure sterile nella quale siano stati posti dei pezzetti di carta bibula bagnati d'acqua pure sterile, una goccia di brodo seminato con le spore.

Ottenuto lo sviluppo del miceto, i vetrini si lasciano asciugare all' aria, si fissano ai vapori di formalina e si includono in glicerina, o nella miscela glicero alcoolico-ammoniacale (nella glicerina sola le ife appaiono assai meno rifrangenti). Occorre far attenzione a che non si formino bolle d'aria che disturbano l' osservazione e inutilizzano il preparato; ho ottenuto buoni risultati procedendo così: il vetrino è lasciato asciugare all' aria, sulla coltura depongo una goccia di acido acetico, osservando bene che esso imbeva completamente la coltura e ne scacci l' aria, asciugo la parte sovrabbondante ed includo in glicerina; successivamente il preparato viene lutato.

Sabouraud allestisce delle colture in goccia pendente operando così: un vetrino portoggetti o meglio coproggetti viene sterilizzato alla fiamma e disposto orizzontalmente tenuto da una pinza Cornet così che oltrepassi il bordo del tavolo. Lasciato raffreddare, con una pipetta curva si porta nel centro della faccia inferiore una goccia di brodo glucosato o maltosato o di decotto di fieno già seminati o che si può seminare successivamente coll' ansa di platino. Un anello di vetro alto circa 10 mm. e sterilizzato pure alla fiamma, è posto al centro di un portoggetti pur esso sterilizzato a fuoco. Il margine superiore lutato con paraffina; prima della solidificazione

di questa vi si colloca sopra il vetrino seminato. Con vaselina poi si circondano tanto il bordo superiore che l'inferiore dell'anello e si colloca in stufa. L'osservazione microscopica diretta del micete, è facilmente comprensibile, riesce meglio col vetrino copri che col portoggetti.

Mezzi di coltura.

Abbiamo visto che un dato micete, coltivato su un dato substrato e in date condizioni, si presenta con lo stesso aspetto nello stesso mezzo e nelle stesse condizioni, ma se il terreno colturale o le condizioni culturali variano, anche in limiti ristretti, il micete può subire modificazioni più o meno profonde. È quindi necessario tener presente che:

1) quando si vogliono confrontare tra loro diverse specie di miceti bisogna coltivarle su terreni e in condizioni culturali rigorosamente identiche, si eviterà così di ritenere come specie distinte parassiti della stessa specie.

2) quando si voglia, dopo l'esatta individualizzazione dei caratteri di una specie in date condizioni, studiare il polimorfismo di questa stessa specie, sarà necessario far variare tutte le condizioni singolarmente (aerazione, luce, temperatura, umidità) e la composizione dei substrati di nutrizione.

Dopo gli studi di Raulin sull'Aspergillus niger è oramai accettato da tutti che esiste per ogni specie crittogamica un mezzo optimum di coltura, e lo stabilire esattamente la composizione di questo mezzo sarebbe certamente l'ideale, ma poichè praticamente possiamo ottenere risultati buoni con i mezzi che dirò più avanti, tale ricerca laboriosa ha perduto molto della propria importanza.

Al micete per vegetare è necessario fornire dell'azoto, e questo può esser fornito sotto forma di azoto organico nei peptoni — a questo si aggiungono degli idrati di carbonio che possono esser forniti o sotto la specie di un alcool triatomico come la glicerina, o sotto la specie di idrati di carbonio (glucosio, maltosio) e Bodin dà la formola seguente molto semplice:

Peptone	1	gr.
Glicerina o glucosio o maltosio	3	»
Acqua	100	cc.

Qualche saggio preliminare variando la quantità di idrati di carbonio o aggiungendo sali minerali (cloruri, fosfati, nitrati) ci indicherà con il comportamento del peso di raccolta (seccato a 100°) quale sia il mezzo, se non ideale, almeno sufficiente al nostro scopo.

Il mezzo colturale per i miceti, generalmente, è bene sia alquanto acido — per uno studio completo sarà pure necessario variare l' acidità del terreno. — La temperatura ha pure influenza sullo sviluppo dei miceti; generalmente i miceti patogeni per l' uomo hanno il loro optimum a 37°: per l' individualizzazione delle specie sarà però necessario esaminare il comportamento del micete alle più diverse temperature, e specialmente determinare esattamente la temperatura minima e la massima che ne consentano lo sviluppo.

I miceti, generalmente, hanno bisogno per vegetare di aria; in condizioni di anaerobiosi assoluta non si sviluppano; generalmente quanto maggiore è la quantità di aria tanto più rigoglioso è il loro sviluppo. Per questa ragione è consigliabile la coltivazione in matracci di Erlenmeyer i quali hanno anche il vantaggio di lasciar sviluppare il micete liberamente in superficie senza che le pareti, come avviene nelle provette, ne facciano accartocciare la superficie.

Substrati di nutrizione liquidi

Oltre al mezzo già citato, occorre menzionare il liquido di Raulin che nelle mani dell' autore diede ottimo risultato per la coltivazione dell' Asp. niger. e al quale si può ricorrere per l' isolamento del micete essendo esso un mezzo acido che impedisce lo sviluppo degli altri germi. Esso consta di: acqua 1500 gr., zucchero candito 70 gr., acido tartarico 4 gr., nitrato di ammonio 4 gr., fosfato d'ammonio 60 cgr., carbonato potassico 60 cgr., carbonato di magnesio 40 cgr. solfato d'ammonio 25 cgr., solfato di ferro 7 cgr., solfato di zinco 7 cgr., silicato di potassio 7 cgr., carbonato di manganese 7 cgr.

Ottimi risultati dà pure il decotto di fieno 10 %; anche questo è un mezzo acido che risponde perfettamente. Il latte sterilizzato viene pure utilizzato e può rendere grandi servigi, specialmente per lo studio delle secrezioni diastasiche. Il mosto di birra è stato pure consigliato come un buon

mezzo culturale nel quale prevalgono gli idrati di carbonio. Così il brodo di carote, di barbabietole, di cavoli, di rape ecc., il mosto di vino.

Mezzi solidi

Sabouraud propose, per render possibile un confronto dei reperti dei diversi ricercatori ed evitare il pleomorfismo, l'adozione di due terreni solidi che si possono preparare con tutta facilità, sui quali i tricofiti che studiava si sviluppavano rigogliosamente mantenendo costanti i loro caratteri. I terreni di Sabouraud furono adottati in seguito dai micologhi e rispondono al loro scopo:

a)	acqua pura	gr. 1000	*b)*	acqua	gr. 1000
	maltosio	» 40		glucosio	» 40
	peptone	» 10		peptone	» 10
	agar	» 18		agar	» 18

Messi in un pallone l'acqua, l'agar tagliato a pezzi, lo zucchero e il peptone, si lascia per 1/2 ora in riposo quindi si porta in autoclave portando lentamente la temperatura a 120°. Si spegne, si leva il pallone, si agita e si filtra rapidamente attraverso carta. Se il liquido è in una certa quantità lo si distribuisce su parecchi filtri, rompendo il filtro e sostituendolo non appena accenna ad intasarsi. In un quarto d'ora la filtrazione deve esser compiuta: si distribuisce in provette o in Erlenmeyer, si ripone in autoclave e si riscalda di nuovo lentamente a 120°. Si estrae dall'autoclave e le provette si inclinano a becco di flauto e si lasciano solidificare.

La reazione del terreno così preparato rimane neutra o più spesso è leggermente acida.

Sabouraud poi propone come terreno di conservazione il seguente:

Acqua distillata	gr. 1000
Peptone	» 40
Agar	» 18

Per uno studio micologico completo di una nuova specie sarà però necessario ricorrere anche ad altri terreni, come la

gelatina (la stessa formola di Sabouraud in cui la gelatina sostituisce l'agar), le patate, le carote, i cavoli, le rape, il pane, l'agar fieno, l'agar-mosto di birra, l'agar-liquido di Raulin.

Un mezzo di coltura che risponde perfettamente bene e che contiene tutti gli elementi necessarî alla vita ed all'accrescimento dei miceti è il *Terreno tipico di Pollacci* (1).

A 500 gr. di polpa di manzo ben triturata si aggiungono 1000 gr. di acqua distillata e si fa bollire il tutto; si filtra e si aggiunge: peptone Witte gr. 10, cloruro sodico gr. 5, agar gr. 15. Si fa bollire e si filtra a caldo; si neutralizza e si fa bollire di nuovo per mezz'ora. Se occorre si filtra ancora e si aggiungono gr. 70 di glucosio.

Il terreno viene sterilizzato frazionatamente per tre volte in pentola di Koch.

Metodo dei vetrini secchi di Gougerot. Sul fondo di una provetta larga viene posto un disco di sughero con tre solcature raggiate nelle quali si dispongono tre paia di vetrini; nel fondo della provetta si dispone del brodo glucosato fino a bagnare il piede dei vetrini e si sterilizza in autoclave a 120°. Al momento di seminare si inumidisce la superficie dei vetrini inclinando il tubo, poi con l'ansa di platino si porta e si stende il materiale sulla superficie inumidita.

Recentemente O. de Magalhaes (2) propose ed utilizzò con buoni risultati il metodo delle colture secche, il quale non è che una lieve modificazione del precedente. Parti di sputo o del materiale in esame sono prese con l'ansa di platino e si fanno scivolare sulla superficie verticale di vetrini secchi la cui base pesca in un mezzo nutritivo liquido o semisolido. Le giovani colonie si sviluppano in questo mezzo e sulla superficie dei vetrini ed è facile prelevarle ed esaminarle.

L'isolamento dei miceti spesso presenta delle difficoltà, in quanto che il materiale da seminare è quasi sempre forte-

---

(1) G. POLLACCI - Miceti del corpo umano e degli animali, Nota I. - Atti Istit. Bot. Pavia. Vol. XVIII. 1921.

(2) O. DE MAGALHAES - Ensajos de Mycologia - Brazil medico 15 giugno 1918 pag. 185. Riassunto in Bulletin Inst. Past., 1919 p. 809.

mente inquinato da germi di tutte le sorta. Può essere utilizzato il liquido di Raulin che per la sua composizione stessa e la sua reazione si oppone allo sviluppo degli altri germi.

Ma più comunemente si può procedere direttamente alla semina su piatta di agar Sabouraud di frammenti, quanto più piccoli è possibile, di materiale che ci interessi; tanto meglio se tali frammenti possono esser dilacerati con aghi passati alla fiamma. Il pus sarà disteso con l'ansa di platino alla superficie in uno strato sottile. Bodin consiglia di mantenere le colture alla temperatura del laboratorio alla quale i miceti si sviluppano molto bene e che è troppo bassa per certi bacteri; ma poichè possono svilupparsi così delle muffe comuni che vegetano bene a temperatura ambiente e non a 37°, credo sia miglior cosa tenere parte delle colture in termostato, confrontandone poi i risultati con quelle mantenute alla temperatura ambiente.

Un criterio grossolano (ma che può servire di orientamento nelle successive ricerche) per sospettare nell'organismo isolato un potere patogeno è dato da un lato dalla temperatura di sviluppo — le specie patogene per l'uomo hanno in genere un optimum di sviluppo a 37° — e dall'altro dalla grandezza delle spore: quando queste sono piccole, raggiungano le dimensioni di un globulo rosso o ne siano inferiori, è assai probabile si tratti di un micete patogeno.

Recentemente Scalas, (1) che si occupò della ricerca di miceti nelle feci, giunge alla conclusione che la prova colturale nelle feci dà risultato identico a quella dell'escreato, e consiglia di ricorrere all'esame colturale delle feci quando non si possa avere l'espettorato del paziente, e ciò specialmente nella pratica pediatrica.

Non insisterò qui sulla necessità di ottenere delle colture pure nè sulla tecnica per ottenerle: è ovvio che solo risultati di esperienze eseguite con colture pure possono esser accettati.

Inoculazioni negli animali da esperimento, eseguite con la tecnica e con gli accorgimenti comunemente usati in batte-

---

(1) L. SCALAS — Presenza e valore degli ifomiceti nelle feci — Rif. Med. N. 14, 1923, pag. 313.

riologia saranno necessarie per l'identificazione della specie patogena.

Occorre tener presente che per il materiale da inoculare bisogna servirsi di colture nella piena maturità della fruttificazione, nè troppo giovani nè troppo vecchie, preparando un'emulsione di spore, per mezzo della spatola di platino, in soluzione fisiologica o in brodo sterili. L'emulsione così ottenuta è bene sia filtrata rapidamente e asetticamente attraverso lana di vetro o attraverso garza, in modo da eliminare i frammenti più voluminosi di micelio.

Le lesioni anatomo-patologiche sperimentali hanno sede molto varia e dipendono dalla via d'innesto e dall'azione speciale patogena delle diverse specie.

Noi sappiamo, ad esempio, la relativa costanza delle lesioni polmonari nell'aspergillosi sperimentale, anche iniettando il parassita nelle vene; fatto, questo, che diventa raro per le Mucorinee, mentre per queste le lesioni renali sono le più gravi ed appariscenti.

Le inoculazioni sperimentali inoltre ci permetteranno di seguire a passo a passo dal suo inizio, lo svolgersi delle lesioni micotiche sacrificando gli animali nelle diverse fasi della malattia: studî che ci possono portare a constatazioni inattese e di grande interesse.

Devo ancor notare come siano sempre necessarie le retroculture nella determinazione del potere patogeno delle diverse specie, e per la perfetta attendibilità delle esperienze; come inoltre i diversi animali da laboratorio comunemente usati possano reagire differentemente alla stessa specie.

Diagnosi di micosi

La diagnosi clinica di micosi viene fatta solo dopo la constatazione nel materiale patologico di elementi micotici: tranne che per certe forme morbose (tigne, tricofizie) abbiamo visto come i parassiti che ci interessano possono produrre lesioni che in sè non presentano caratteristiche tali che ci permettano di distinguerle senz'altro specialmente da quelle prodotte dalla tubercolosi e dalla sifilide. È necessario quindi chiamare in nostro aiuto il laboratorio. L'esame a fresco del materiale patologico che ogni medico con un

microscopio anche mediocrissimo può fare, ci dà una prima indicazione di orientamento ad una diagnosi generica e con questa — dal lato pratico sufficiente — l' indicazione precisa della condotta terapeutica da tenere.

Se i parassiti sono scarsi nel materiale patologico si potrà procedere all' arricchimento, diluendo il materiale in antiformina 10 % oppure in soda o potassa caustica dal 2 al 10 %: dopo centrifugazione, nel sedimento si ricercheranno i parassiti. Il metodo con gli alcali caustici avrebbe il vantaggio di distruggere le cellule animali lasciando intatte le cellule vegetali che acquistano anzi in rifrangenza.

Per essere sicuri però della determinazione è necessario ricorrere all' esame colturale.

Gli altri esami di laboratorio e collaterali: cutireazione alla tubercolina, reazione di Wassermann ecc. ci permetteranno di escludere l' esistenza di forme tubercolari e luetiche. Una parziale riserva deve esser posta rispetto alla cutireazione alla tubercolina: alcune forme micotiche sostenute da parassiti vegetali appartenenti alla famiglia delle Nocardiaceae, che hanno una stretta parentela con schizomiceti, ci possono dare un reperto positivo senza che il bacillo della tubercolosi sia in causa.

Elementi preziosi per controllare l' esattezza della diagnosi sono l' intradermoreazione, le reazioni Widal-Abrami, la siero-agglutinazione, la deviazione del complemento che possiamo ricercare a cultura ottenuta.

Per l' isolamento del micete in coltura pura valgono le comuni norme batteriologiche, e l' esame batteriologico è indispensabile quando vogliamo giungere alla diagnosi della specie, poichè, come abbiamo già detto, l' aspetto del micete nella vita parassitaria, quello delle lesioni da esso provocate, non presentano nulla di caratteristico che ci permetta di distinguere l' una forma micotica dall' altra. Valgano come esempio: l' esistenza delle forme a rosetta nel materiale patologico non è patognomico delle actinomicosi. e le reazioni dei tessuti invasi dai miceti è fondamentalmente identico per tutti.

Per avere quindi la certezza assoluta che nel caso che ci interessa si tratta del parassita che abbiamo isolato possiamo ricorrere alle reazioni immunitarie comunemente note: intradermoreazione, sporoagglutinazione, deviazione del com-

plemento che eseguiremo con le colture ottenute e con la tecnica usuale. Per alcuni miceti, le cui spore sono spontaneamente agglutinabili, la siero-agglutinazione ha un valore non assolutamente probativo e dovrà esser messa in rapporto e confermata dalle altre reazioni sierologiche.

Alcuni miceti (Endomyces, Nocardiaceae, Monilia, Oidium, Sporotrichum) presentano una reazione di gruppo nel senso che nel siero del sangue di individui colpiti da questi parassiti si possono metter in evidenza agglutinine e anticorpi (quantunque in grado minore che negli sporotricotici) verso le spore di Sporotrichum Beurmanni, così anche questa ricerca può fornirci un certo criterio differenziale.

L' esame accurato dei miceti nei varî terreni colturali, le temperature-limite di sviluppo, l' esame microscopico e l' accurato rilievo dei dati botanici, particolari per ogni specie, sono indispensabili per l' identificazione botanica della specie stessa. Caratteri macroscopici, come l' aspetto del micete, il colore della coltura o del substrato di nutrizione, sono assolutamente privi d' importanza. Per l' addietro molti medici, schivi dell' aiuto dei botanici, e fondandosi appunto su criterî così fallaci, si sono sentiti autorizzati a creare nuove specie, a descrivere, a classificare come nuovi parassiti già noti, generando solo in tal modo disordine ed incertezza nelle nostre cognizioni.

Ma ciò che più importa è il concetto fondamentale che ogni medico deve seguire: in presenza di lesioni non ben caratteristiche si deve pensare alla possibile esistenza di una micosi: basta questo sospetto perchè con poche e facili ricerche si possa dirimere il dubbio o confermare un dato che per la vita del paziente ha un' importanza capitale.

Per la determinazione quindi delle specie in caso dubbio si ricorra sempre all'opera dello specialista, per non incorrere in errore e per non fare delle specie nuove senza ragione se non quella di aumentare la confusione.

Terapia in generale delle micosi

Non possediamo ancora un farmaco ad azione etiotropica.

Lo Jodio, nelle sue svariatissime preparazioni, è l' arma più poderosa in nostre mani per combattere le micosi.

Il Thomassen, zoojatra, nel 1885 scoperse l' azione efficace dell' joduro potassico nella glossite actinomicotica dei bovini; poco dopo il Nocard fece conoscere in Francia il metodo e dimostrò un fatto di grande importanza: lo joduro agisce come energico attivatore della fagocitosi, non come parassiticida: mezzi di coltura addizionati dell' 1 % di joduro di potassio — concentrazione a cui nell' organismo non ci si può nemmeno lontanamente approssimare — permettono lo sviluppo dell' Actinomyces.

Van Iterso ebbe il merito di applicare pel primo la cura jodica all' uomo in casi di actinomicosi, con ottimi risultati; dopo di lui una numerosa schiera di medici si impadronì di un sussidio terapeutico tanto importante e che divenne medicamento principe di tutte le micosi.

Quanto aveva constatato il Nocard fu recentemente confermato con l' esperimento anche per la sporotricosi da De Beurmann e Gougerot che nel loro trattato descrivono il meccanismo di guarigione delle lesioni sporotricotiche sotto l' azione dell' Jodio, stimolante del potere fagocitario delle cellule mobili e fisse.

È necessario che la cura sia istituita il più presto possibile: il risultato è in ragione diretta della precocità del trattamento. In caso di poca o nessuna tolleranza all' joduro potassico per os si dovrà con artifici tentare di somministrare al paziente la quantità di farmaco necessaria caso per caso, oppure si ricorrerà alla somministrazione per os o per altre vie di altri preparati jodici; in tali casi solitamente ricorro all' iniezione ipodermica di preparati in cui lo Jodio è sciolto o combinato coi grassi, e la tolleranza è perfetta.

La dose media corrisponde a 2-4 grammi di joduro di potassio al giorno.

Appunto perchè la guarigione delle micosi avviene attraverso l' esaltamento dell' attività dei fagociti, ci sono di valido ausilio tutti gli altri farmaci che esplicano un' azione consimile: ipofosfiti, preparati arsenicali, ecc. i quali possono, e con vantaggio, venir somministrati insieme con i preparati jodici o alternati con essi.

Per certi miceti che in un periodo più o meno lungo della loro vita, o in certe condizioni, sono rappresentati da forme di fermento, chè possono cioè presentare un tallo uni-

cellulare (p. es. Monilia, Cryptococcus, Endomyces, Saccharomyces, Broncoanaeromyces, ecc.) si può ricorrere, e con vantaggio grandissimo, all' iniezione dei rispettivi vaccini, sia pur senza abbandonare il trattamento fondamentale con lo Jodio.

Per le altre specie di miceti il nuovo impulso che ora prendono le ricerche ci fanno sperare che un trattamento vaccinoterapico sia presto attuabile.

Tra i dati positivi finora ben accertati ricorderò i risultati ottenuti da Mariani (1) e da Falchi (2) in individui affetti da tricofizie utilizzando la vaccinazione con tricofitine, siano esse estere o quella preparata dal Prof. Pollacci (3): quantunque il trattamento sia stato limitato alla via intramuscolare, ebbero vantaggi di gran lunga superiori a quelli che si possono ottenere coi classici metodi terapeutici, e il meccanismo d' azione del vaccino si esplica « con fenomeni di iperemia, di infiltrazione del focolaio con aumento imponente dell' afflusso locale di siero e una prevalenza dei fatti suppurativi regressivi su quelli infiltrativi, mettendosi così in giuoco attivamente la doppia reazione fermentatrice del siero e fagocitaria dei leucociti polinucleati » (Mariani).

Ma è necessario tener presente che la cura deve esser condotta energicamente e più a lungo possibile; in tutti i casi per parecchi mesi dopo la scomparsa di tutte le manifestazioni morbose, se non si vuole incorrere nel pericolo di aver delle sorprese (specialmente metastasi) o delle recidive.

---

(1) G. MARIANI - Sul valore diagnostico e terapeutico delle tricofitine - Giorn. ital. delle malattie veneree e della pelle. Fasc. II. 1923 pag. 587 e Processi del XX Congr. Dermosifilop. di Firenze. 1923.

(2) FALCHI - Osservaz. diagn. e terap. sulla tricofitina Pollacci - Ibid. fasc. II. 1924.

(3) La tricofitina Pollacci viene preparata attualmente dall' Istituto Sieroterapico vaccinogeno Toscano diretto dal Prof. A. Sclavo di Siena e messa in commercio con il nome di *Tineatoxin*.

II.

Le micosi polmonari

Nella patologia polmonare le alterazioni micotiche vanno assumendo — a mano a mano che le nostre conoscenze si allargano e si completano — sempre maggiore importanza. Tempo addietro non riconosciute, considerate poi come eccezionali, si mostrano oggidì sempre più frequenti, poichè il medico, prevenuto della loro possibile esistenza, può indirizzare le proprie ricerche al riconoscimento di tali forme morbose.

Primitive, esse sono la conseguenza dell' introduzione del parassita nell' organismo, molto spesso per inalazione, e possono estendersi per contiguità o generalizzarsi per via linfatica o ematica.

Secondarie, esse vengono a complicare un quadro clinico preesistente (più spesso la tubercolosi, il cancro, il diabete).

Non conosciamo speciali condizioni predisponenti all' insorgenza delle micosi polmonari: certo la professione ha un' importanza capitale in quanto che vi sono soggetti tutti coloro che si espongono all' inalazione di polveri vegetali: le micosi polmonari sono quindi malattie che colpiscono preferibilmente i contadini, i panettieri, gli operai dei cotonifici, ecc. (1).

Il clima pure ha una grande influenza: basta pensare alla grandissima diffusione delle lesioni micotiche di ogni specie nelle regioni tropicali.

---

(1) Vedi a questo proposito il Volume di questo trattato: BIANCHINI, Le Micosi professionali.

Quanto alle altre condizioni predisponenti esse sembrano intervenire nel senso di produrre un defedamento generale dell' organismo.

Ma poichè il saper diagnosticare l'esistenza di una micosi riveste, specialmente nel campo della patologia polmonare, un' importanza particolare, occorre che nella valutazione del reperto semeiologico sia portato tutto l' acume della nostra critica e — fin dove è possibile — si sappia distinguere clinicamente tra loro micosi, tubercolosi, sifilide, forme parassitarie d' altra natura e forme neoplastiche.

La sintomatologia delle micosi polmonari può essere la più varia e ciò in rapporto con la localizzazione del parassita in profondità: dalla semplice bronchite possiamo giungere alla bronchiolite più o meno diffusa, alle lesioni infiltrative, ulcerative del parenchima, variamente distribuite e di diversa entità, alle sclerosi connettivali, esito delle lesioni stesse, con tutti i vantaggi e le complicazioni a cui possono condurre.

Il decorso delle micosi polmonari sarà relativo alla patogeneità del parassita in causa e della resistenza organica dell'individuo colpito: in generale sono ad andamento subacuto o cronico, furono però descritti casi con decorso e sintomatologia tifosi.

Le lesioni micotiche sono assai spesso confuse con quelle tubercolari: a distinguerle da queste varrà, come criterio generale (che, naturalmente, può soffrire le sue eccezioni), la constatazione di una sconcordanza nei dati anamnestici e semeiologici raccolti; la gravità delle lesioni che generalmente contrasta con lo stato generale del paziente, la mancanza nell' espettorato, costantemente, dei bacilli di Koch e la constatazione in esso di elementi di miceti (filamenti di micelio, forme a tipo di fermento, ecc.).

Quanto alle lesioni sifilitiche — e mi riferisco alle forme solitamente constatabili nell' adulto — (sifilide polmonare gommosa) sarà bene tener presente che esse sono generalmente unilaterali ed occupano preferibilmente la regione mediana peri-ilare o la base e sono più frequenti a destra. Anche in queste, quantunque non costantemente, mancano i segni generali: febbre e dimagramento. Le forme broncopneumoniche della lue e la sclerosi sifilitica del polmone sono clinica-

mente di quasi impossibile differenziazione dalle forme micotiche.

Gli antecedenti sifilitici del malato e la reazione di Wassermann saranno un argomento di grandissimo valore in mano nostra. L'anamnesi in questo senso deve essere accuratamente indagata: si sospetta facilmente la lue di fronte a manifestazioni morbose le più disparate, ma quando si tratti del polmone, per gravi che siano i dubbî e arduo il dirimerli, mai o quasi mai accade che si pensi alla sifilide, e si ricorra all'esame sierologico.

La presenza di lesioni luetiche concomitanti a carico di altri organi od apparati allontanerà la nostra diagnosi dalle micosi, orientandola verso la sifilide.

La differenziazione delle micosi dalla bronco-spirochetosi sarà agevolata se ricorderemo che in questa la sintomatologia è quella di una tracheo-bronchite, senza lesioni parenchimatose e se negli sputi troveremo lo spirochete di Castellani.

La diagnosi differenziale dalle polmoniti interstiziali è spesso possibile con l'esame dell'escreato.

Dalle forme neoplastiche, l'esame accurato dell'ammalato, il criterio statistico, il decorso, l'esame dell'espettorato — anche con le inclusioni — che può permetterci di riconoscere elementi neoplastici.

In taluni casi è estremamente difficile e talora clinicamente impossibile poter distinguere una forma micotica da una d'altra natura; occorrerà allora l'aiuto del laboratorio che di solito risponde chiaramente alle domande poste.

Riassumendo quindi: una sconcordanza fra lo stato generale e l'entità delle lesioni, l'esame a fresco dell'espettorato che ci fa riconoscere elementi micotici, l'assenza in esso di bacilli di Koch, una eosinofilia del sangue più o meno spiccata, la reazione Wassermann negativa, le reazioni di Widal-Abrami positive, saranno tutti criterî che ci permetteranno di dar valore alla diagnosi generica di micosi. L'esame colturale, la cuti e intradermoreazione positiva, una siero-agglutinazione o una deviazione del complemento positiva con le colture isolate dal malato stesso, ci permetteranno di porre la diagnosi specifica.

MUCORMICOSI

Indichiamo col nome di mucormicosi le malattie dell'uomo e di alcuni animali determinate da diverse Mucoraceæ.

Storia. — La prima osservazione nell' uomo fu segnalata da Sluyter (1847) (1) che riferisce il reperto di Baum, Litzmann ed Eichstedt i quali trovarono un fungo in una caverna polmonare di una donna morta per gangrena polmonare. Sluyter designa il parassita col nome di Mucor mucedo, ma, dalla descrizione che ne dà, sembra si sia trattato piuttosto di un Aspergillo che di un Mucor.

Solo nel 1876 possiamo trovare due osservazioni precise di micosi mucorinea. Si tratta di due ammalati studiati da Fürbringer (2). L' una morì a 66 anni di un carcinoma dello stomaco con metastasi cutanee, pleuriche, pericardiche, epatiche, mesenteriche, intestinali. La sezione, eseguita immediatamente dopo il decesso, permise a Fürbringer di osservare nel polmone delle fruttificazioni di un Mucor che venne identificato per M. mucedo. Il secondo ammalato di 31 anni, entrò all' ospedale cachettico, con segni di enfisema polmonare ed enterite, e morì dopo qualche giorno. L' autopsia, oltre ad una gastro-enterite cronica e ad un enfisema polmonare, mostrò nei polmoni bilateralmente degli infarti della grandezza di una noce, grigio-giallastri in uno stato di semicolliquazione ma senza odore fetido. Dietro uno di essi, un nodulo con ife miceliali che avevano lo stesso aspetto di quelle del caso antecedente, ma più giovani.

Nessun dato provava che in questo caso il micete fosse la causa delle lesioni: si poteva anche pensare che la causa della necrosi del tessuto fosse precedente all' invasione del Mucor, perchè due focolai necrotici non contenevano micelio. Nonostante ciò, un fatto colpì particolarmente Fürbringer: l'assenza di odore fetido. Quando si abbandonino all'aria dei

(1) SLUYTER — De vegetalibus organismi animali parasitis — Berolini 1847.

(2) FÜRBRINGER — Beobachtungen über Lungenmycose bei Menschen — Virchow' s Arch. 1876, t. LXVI, 330.

liquidi o dei tessuti animali, se esiste putrefazione non esistono muffe; le muffe compaiono o quando la putrefazione è terminata o quando essa non esiste. Bacterî e funghi sembrano quindi escludersi: questo fatto può far pensare che le mucorinee abbiano potuto avere qualche azione.

Le ricerche di Lichtheim (1) e quelle di Lindt (2) schiusero una nuova via allo studio delle Mucorinee patogene: essi iniettarono ad animali spore di diverse specie scoperte accidentalmente su del pane mantenuto alla stufa a 37° ed ottennero la morte degli animali in breve tempo con lesioni tubercoliformi in quasi tutti gli organi. Ma poichè questi miceti erano stati scoperti su della mollica di pane, essi credettero che le loro osservazioni non avessero alcuna importanza pratica.

Una osservazione assai importante di Paltauf (3), che disgraziatamente non fu controllata dall'esperienza, venne a stabilire in modo decisivo che una Mucorinea che ha invaso l'organismo umano può produrre lesioni gravissime. Trattavasi di un individuo di 52 anni, sofferente già da parecchi anni di disturbi gastrici; otto giorni prima del suo ricovero all'ospedale vomitava tutti gli alimenti.

Si constatarono segni di bronchite diffusa, comparve febbre, ittero, diarrea, meteorismo, tumore di milza e stato tifoso. L'ammalato morì dopo 9 giorni dall'entrata. L'autopsia del cadavere mostrò un ascesso cerebrale, flemmone della faringe e della laringe, alterazioni notevoli nei polmoni, ulcerazioni nel tenue, pseudomembrane purulente nel grande epiploon e un tumore nella milza. Le inclusioni eseguite accuratamente stabilirono l'esistenza di una micosi generalizzata. Soltanto nel polmone il micete aveva fruttificato (?) e vi si distinguevano gli sporangi di un Mucor che Paltauf designò, senza che ne fossero state eseguite delle colture, col nome di Mucor corymbifer.

---

(1) LICHTHEIM — Ueber pathogene Mucorineen — Zeitschr. f. Klin. Med. 1884, VII, 147.

(2) LINDT — Mitth. über einige pathogene Schimmelpilze — Arch. f. exper. Phatol. u. Pharm. 1886, XXI, 269.

(3) PALTAUF — Mycosis mucorinea. Ein Beitrag zur Kenntn. des menschl. Fadennerkr. Vircow' s Arch. 1885, t. CII.

Il caso segnalato da Herla (1) che notò l'esistenza di un Mucor in un caso di micosi polmonare umano, sembra dubbio poichè i disegni dell' autore non corrispondono alle caratteristiche dei miceti di quest' ordine.

Lucet e Costantin (2) pubblicarono nel 1900 un caso di mucormicosi polmonare umana e la diagnosi clinica e batteriologica fu accuratamente stabilita : trattavasi di una donna di 30 anni, robusta, moglie di un coltivatore abitante in campagna, colpita da parecchi mesi da una affezione cronica delle vie aeree.

Negli sputi fu trovato un micete appartenente alle Mucoraceæ e denominato Rhizomucor parasiticus. Nel 1914 P. Noël Bernard (3) descrisse un' altra Mucoracea nell' espettorato di un annamita colpito da circa un anno da una bronchite cronica; trattavasi di una varietà del Rhizopus equinus — riscontrato primitivamente su un cavallo nel 1903 — e dal Noël Bernard denominato Rhizopus equinus var. annamensis.

Degno di nota il caso di mucormicosi bronchiale descritto da Castellani (4): gli fu inviato un soldato serbo con la diagnosi di tubercolosi polmonare. Il paziente era molto anemico, debolissimo, ed era dimagrito rapidamente ; aveva leggera febbre tutte le sere; sputo muco-purulento non sanguigno. L' esame del torace non rivelava altro che qualche rantolo « un pò aspro ». L'esame dello sputo per il bacillo tubercolare costantemente negativo ; invece si notarono in varie occasioni alcuni segmenti miceliali. Le semine su agar glucosato permisero di isolare un ifomicete che mostrò dapprima dei

---

(1) HERLA — Note sur un cas de pneumomyc. chez l'homme — Bull. Ac. Roy. de Med. de Belg. 1895 t. 9, 1021.

(2) LUCET et COSTANTIN — Rhizomucor parasiticus. Espèce pathogène de l'homme. Revue gen. de Botanique t. XII 1900 pag. 81.

(3) P. NOEL BERNARD — Sur un Rhizopus pathogène pour l' homme — Bull. Soc. Myc. de France t. XXX 2 fasc. pag. 230 — 1914.

(3) COSTANTIN et LUCET — Sur un Rhizop. pathog. Bull. Soc. Mycol. de France t. XIX 3 fasc.

(4) A. CASTELLANI — Alcune osservazioni sulla malaria e su altre malattie tropicali della zona Balcanico-Adriatica. Ann. di Med. navale e coloniale 1918 vol. I fasc. III — IV pag. 169.

caratteri colturali simili a Monilia, ma facendo dei trapianti apparvero i caratteri di un Mucor (Mucor mucedo). È interessante notare che il paziente di Castellani aveva da fare con cavalli, governarli, e dovette spesso trasportare del letame, nel quale, come è ben noto, il M. mucedo L. è molto frequente.

Nell'uomo vennero anche descritte mucormicosi auricolari e ricorderò solo — poichè ciò esula dal compito prefissoci — fra le più frequenti, benchè tutte le mucormicosi siano rare, il Mucor corymbifer (Lichtheim), il Rhizomucor septatus (Siebenmann) la Lichtheimia ramosa ed il Mucor pusillus (Jakowski). Casi di lingua nera furono descritti da Ciaglinki e Hewelke, da Sendziak il cui agente patogeno era il Rhizopus niger.

Parassitologia.

La famiglia delle Mucoraceæ appartiene agli Eumycetes Schroeter 1892, classe Phycomycetes De Bary 1856, sottoclasse Zygomycetes, ordine Mucorales.

Questi organismi hanno un tallo ramificato, con branche che hanno origine lateralmente o per dicotomia. Alcune specie sono provviste di rizoidi simili a radici mediante i quali esse sono attaccate alla superficie sulla quale crescono. Dalla superficie del micelio hanno origine alcune ife fruttifere aeree ciascuna delle quali porta alla sua estremità uno sporangio a forma di pera o globulare o claviforme. Lo sporangio dapprima è separato dall' ifa da un setto che più tardi si protende nella parte più bassa dello sporangio per formare una columella. Nell' interno dello sporangio le endospore si sviluppano mediante una libera formazione di cellule. Il protoplasma sporangiale che non è usato nella formazione delle endospore dà origine ad una particolare sostanza mucillaginosa che più tardi, assorbendo acqua, causa la rottura dello sporangio. Ciascuna endospora o sporangiospora, quando diviene libera, dà origine per germinazione ad un tubo miceliale. Questo ramifica e un nuovo micelio si forma; ha poi luogo una riproduzione sessuale, la quale consiste nell' unione di gameti non dissimili che dànno origine alla formazione di zigospore. Molte specie quando vegetano in mezzi non

favorevoli si riproducono solo con formazioni di conidî e clamidospore.

Le Mucoraceæ sono estremamente comuni come parassiti o saprofiti di piante e animali. Possono esser coltivate facilmente sopra colture di zucchero, p. es. maltosio-agar di Sabouraud, e perfino su agar ordinario.

La temperatura ottima per la loro coltura è 35-40°. Esse richiedono una grande quantità di ossigeno; quando questo scarseggia le Mucoraceæ perdono le loro caratteristiche e dànno origine a forme simili a Monilia o a fermenti.

Classificazione. — Quattro generi di Mucoracee contengono parassiti del polmone dell' uomo :

Famiglia Mucoraceæ

- Micelio ramificato, nessun rizoide - ***Mucor***.
- Micelio non ramificato, con o senza rizoidi; il peduncolo che porta lo sporangio termina con una formazione speciale che circonda la base della columella - ***Lichtheimia***.
- Micelio con rizoidi, columella ovoidale - ***Rhizomucor***.
- Micelio con rizoidi, columella emisferica fungiforme - ***Rhizopus***.

Genere Mucor - Micheli 1729.

Mucor mucedo. — Linnaeus 1764 - Sinonimi : Mucor vulgaris Micheli 1729; M. sphærocephalus Bulliard 1791.

Mucor mucedo (da Brefeld) — *Lichtheimia corymbifera* (da Lichtheim)

d-ramo sporangioforo – *a*-estremità del ramo sporangioforo con columella, sporangio e endospore—*e*-fusione dei gameti—*f*-zigospora – *b,c* spore germoglianti.

Ha micelio unicellulare riccamente ramificato, rami sporangiofori di lunghezza variabile (2-15 cm.) della grossezza di

30-40 μ. Sporangio sferico giallastro o grigiastro di 100-200 μ la cui superficie è coperta da finissimi cristalli di ossalato di calcio. Columella giallastra ovoidale alta 70-140 μ larga da 50 a 80 μ. Spore ellittiche molto variabili di volume; dimensioni medie: 12-18 μ × 6-7 μ. Zigospore di volume variabile da 90 a 250 μ e talvolta 1 mm. di diametro, nere, con membrana spessa.

Il M. mucedo è diffusissimo in natura; vive sulle sostanze organiche in decomposizione, frequentissimo sullo sterco di cavallo.

Come parassita nell' uomo fu trovato da Fürbringer e da Castellani.

Genere Lichtheimia - Vuillemin 1904.

Lichtheimia corymbifera. — Cohn 1884 - Sinonimi: Mucor corymbifer Cohn 1884.

Micelio dapprima bianco poi gialliccio, gli sporangi sono piriformi, da 10 a 70 μ di diametro; columella a forma di cono, grigio oscura o bruna, spore elittiche, da 2 a 3 μ. Le ife che portano gli sporangi sono ramificate in forma di corimbi. Trovato da Paltauf in un caso di mucormicosi generalizzata.

Lichtheimia italica. — Perin e Costantin emend. Pollacci (1).

Trovato nel 1913 nello sputo di un' ammalata di 56 a. contadina di Zerbolò (Pavia), colpita da carcinoma bronchiale, in preda a violente broncorragie che la condussero a morte. Anche frammenti di tessuto polmonare seminati diedero lo sviluppo dello stesso micete.

La paziente durante la vita, oltre ai segni di grave anemia con spiccata eosinofilia (12 %), presentava enfisema polmo-

---

(1) J COSTANTIN et A. PERIN — Note sur une Mucorinèe pathogène — Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia, 1922, Fasc. 1-2.

A. PERIN Su una nuova specie di Mucoracea patogena Arch. di Clin. e Patol. Med. Vol. II Fasc. V, ottobre 1923.

nare con sinfisi pleurica bilaterale ed una zona profonda, visibile radioscopicamente, di infiltrazione polmonare a partenza dall'ilo destro, che plessicamente ed ascolatoriamente dava scarsi segni di sè. Negli sputi gli elementi miceliali apparvero come filamenti di notevole spessore, rifrangenti, scarsamente ramificati e piuttosto strettamente intrecciati in formazioni globulari.

Il micete si sviluppa facilmente sui mezzi di coltura comuni specialmente solidi, ed a reazione acida (come l'agar

Lichtheimia italica

Sabouraud), mantenendo sempre costanti i suoi caratteri. Sul terreno Pollacci la coltura è rigogliosa. Il micelio ha un aspetto caratteristico : dopo poche ore (6-8) dalla semina in agar si può scorgere sulla superficie una sottile pellicola trasparente che successivamente invade tutta la superficie del substrato di nutrizione e dalla quale si elevano lunghe e sottili ife trasparenti.

In capo a 24-36 ore la coltura appare come una massa cotonosa bianco nivea che occupa tutto lo spazio tra la superficie dell'agar inclinato a becco di flauto e la parete della provetta. Nelle colture di qualche giorno, la parte superiore del micelio acquista un colorito grigiastro che successivamente volge al bruno. Vegeta bene in gelatina, agar comune, carote, rape, pane, agar fieno, ecc. La gelatina viene lentamente liquefatta e dopo circa 6-7 giorni di soggiorno a 37° la gelatina si solidifica molto difficilmente. Particolarmente bene si sviluppa su patate dove all'inizio dà una sottile pel-

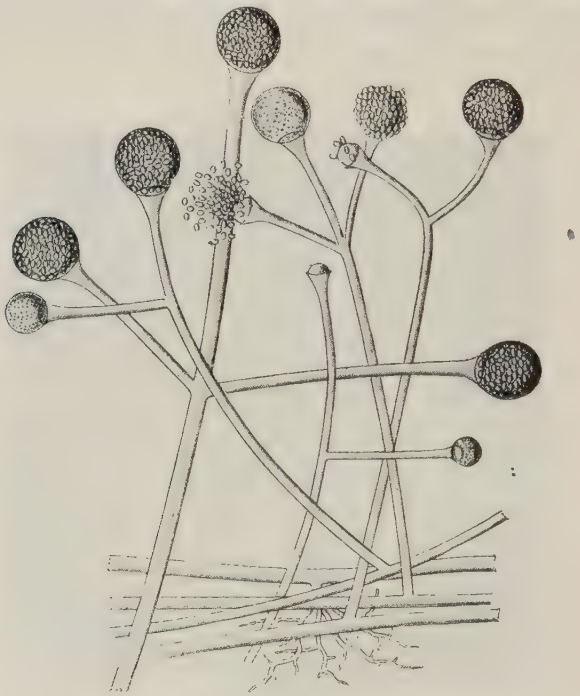
Lichtheimia italica.

licola bianco nivea. In due giorni la patata è completamente ricoperta dalle ife aeree e sottratta alla vista.

Nei terreni liquidi (brodo, decotto di fieno, liquido di Raulin) si può osservare lo sviluppo di un fiocco di micelio nel fondo della provetta; successivamente il fiocco o una sua parte si porta a galla, e in contatto con l'aria si ha lo sviluppo del micelio con le ife aeree caratteristiche. Il latte viene coagulato rapidamente ed assume spiccata reazione acida: dopo qualche giorno il coagulo cade al fondo della provetta; al

di sopra sta il siero, limpido, sul quale galleggia il micelio del fungo.

In condizioni di assoluta anaerobiosi il micelio non si sviluppa; in provette con substrati di nutrizione liquidi alla superficie dei quali venne sovrapposto uno strato di circa 2 cm. di olio sterile, il micelio si sviluppa molto scarsamente, pur conservando una notevole vitalità.



Lichtheimia italica

Quanto agli organi riproduttori, finora furono constatati solo sporangi, non zigospore. Gli sporangi sono portati da pedicelli raramente semplici; più spesso lo sporangio terminale è posto all'estremità del peduncolo principale il quale porta i peduncoli secondarii, spesso ad un angolo di 45°, talvolta di 90°, con altri sporangi. Quando esistano, p. es. tre sporangi, il peduncolo principale sarà lungo tre volte i pedicelli secondarii, uguali fra loro. Le dimensioni dei diversi sporangi sono molto simili. Può anche avvenire che l'infiorescenza

fruttifera sia più complicata e che esistano altri pedicelli fruttiferi inserentisi a diverse altezze. Ciononostante in generale gli assi fertili sono poco ramificati, assai meno che non nel M. corymbifer che ha dei corimbi, delle ombrelle e talvolta anche delle ombrelle composite.

I filamenti rampanti sui quali si inseriscono i peduncoli ed i pedicelli sono più o meno eretti e presentano caratteri di transizione tra la parte che vegeta orizzontalmente nel substrato e la parte fruttifera. Gli stoloni portano dei ciuffi di rizoidi che divergono in numero variabile da due a quattro filamenti ondulati affilati all'estremità. Questi rizoidi compaiono sulla lunghezza dello stolone che cammina sul terreno nutritivo e alla sua estremità. Lo sporangio è arrotondato, la membrana, molto fugace, s'inserisce su una parte allargata del pedicello che è in continuità con la columella: questo allargamento basilare contribuisce ad allungare verticalmente l'apparato riproduttore. Esistono delle variazioni nelle dimensioni di quest'organo: uno sporangio non aperto misura in media 66 μ in altezza, 58 μ in larghezza; la columella 45 μ in larghezza, il pedicello ha 20 μ di spessore. La forma della columella è variabile; talvolta è quasi emisferica, ma più spesso è conica, a cono acuto specialmente nei piccoli sporangi, oppure conica, ad estremità arrotondata.

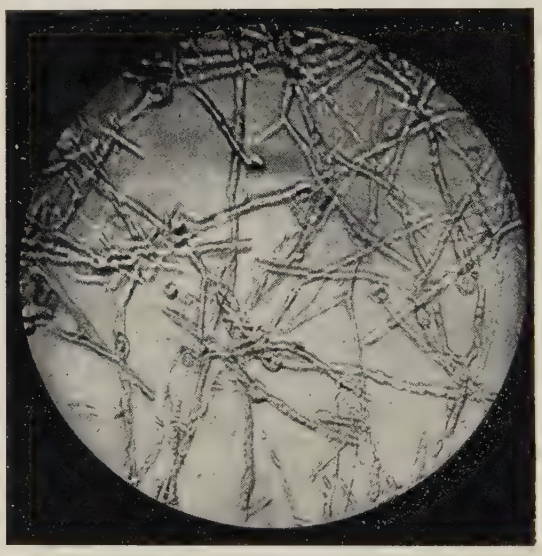
Un altro sporangio presenterà le seguenti dimensioni: larghezza 19,6 μ; altezza 21,7 μ col rigonfiamento pedicellare. Columella 14,25 μ di largh. × 17 μ di altezza. Altro caso: sporangio non aperto 48,5 μ. Ciò può dare un'idea dell'ampiezza delle variazioni.

Le spore sono leggermente ovalari e misurano 3,2 μ di lunghezza per 2,85 μ di larghezza; 4,25 di lunghezza per 2 a 2,85 μ di larghezza.

Micelio: lo spessore dei filamenti sterili è variabile, da 3 a 5,7 μ a 31 μ; esistono talvolta filamenti molto grossi di spessore variabile, ramificati, presentanti un rigonfiamento fusiforme molto allungato. Lo spessore normale medio del filamento è di 14,25 μ.

Nelle colture con strato di olio, sopra un micelio cilindrico, sottile, di 5 μ di spessore, si possono scorgere dei rigonfiamenti ad ampolla, ovalari, che si differenziano o all'estremità o intercalarmente sulla lunghezza del filamento;

talvolta a piccola distanza dall' ampolla terminale esiste una ampolla intercalare vicina. Molto spesso manca un setto che separi l' ampolla dal filamento. D' altra parte si può scorgere un' ampolla terminale che comincia ad emettere alla sua estremità un bottone come una gemma. Le dimensioni di queste vescicole regolarmente ovoidi vanno da 14,25 μ di lunghezza per 5 μ di larghezza; 17,10 μ di lungh. per 14,8 μ di largh. Queste vescicole possono isolarsi e formano transizione alle



Lichtheimia italica
Aspetto del micelio sviluppatosi al fondo di una coltura in decotto di fieno.

clamidospore, non esiste però ispessimento delle membrane.

Il micelio isolato, e nelle inclusioni di coltura, si colora facilmente ed intensamente con tutti i colori basici di anilina, e, benchè debolmente, anche con i colori acidi. Devo però notare come alcune ife si colorino intensamente mentre la tingibilità di altre è assai meno spiccata.

Col metodo del Gram, o con altre colorazioni che contengano o alle quali sia fatta precedere l' azione di un mordente, si riesce a far assumere intensamente a tutto il micelio la colorazione. Col May-Grünwald - Ortochrom il micelio assume un colorito rosso-porpora.

La colorazione delle spore presenta pur essa qualche difficoltà. Col bleu di Löffler alcune assumono un colorito bleu intenso, altre rimangono quasi scolorate, lo stesso fatto si rivela colorando per qualche secondo con il liquido dello Ziehl o con tionina fenica. Alcune di esse sono Gram-resistenti; altre (la maggior parte) si decolorano passando il preparato in alcool. Lo stesso fatto si rileva decolorando con olio di anilina; un maggior numero di spore rimane colorato se la decolorazione è fatta con olio di garofani. In questo caso le rimanenti spore mantengono la colorazione bruna loro conferita dallo jodio.

Nè il micelio nè le spore sono acido-resistenti.

Col Bleu coton il micelio si colora intensamente, le spore invece si colorano con difficoltà.

La dimostrazione degli elementi miceliali nei tessuti è facile a fresco, specie spappolando una piccola quantità di tessuto nella miscela glicero-alcoolico-ammoniacale; alquanto più difficile la colorazione nel seno dei tessuti quando si vogliano ottenere preparati permanenti.

Temperature critiche. — Fino a 10° il micelio non si sviluppa affatto. A 18° lo sviluppo è lentissimo ed il micelio assume l'aspetto di una zolla biancastra, spessa. A 22° e a 25° si sviluppa bene, benchè un po' lentamente. A 37° il micelio si sviluppa rigogliosamente; già in 36-48 ore esso raggiunge il massimo dello sviluppo. A 45° lo sviluppo è un po' ritardato, il micelio giunge però ugualmente a svilupparsi col suo aspetto caratteristico. A 50° impiega circa 8 giorni per coprire di una patina spessa, granulosa, biancastra, la superficie dell'agar e della patata. A 60° non si sviluppa affatto.

Le spore sono assai resistenti: una temperatura di - 4°, - 5° non le uccide; dopo due ore di permanenza a 60°, riportate in ambiente adatto, si sviluppano regolarmente, ed occorrono 3 ore di soggiorno a 60° per ucciderle. A 100° esse muoiono rapidamente.

Il micete è patogeno per i comuni animali da esperimento e la gravità della malattia è proporzionale alla quantità di spore iniettate e a seconda della via d'inoculazione: endovenosa, endoperitoneale, intrapleurica, endotracheale e sottocutanea. Nei conigli: inoculazioni di 1 cc. di emulsione di spore per via endovenosa provocano la morte dell'animale in 48-72 90 h.

col quadro di un' infezione acuta e la morte è preceduta da fenomeni convulsivi di breve durata. Con dosi molto minori si possono ottenere sopravvivenze anche di un mese: il coniglio dimagra enormemente, i fenomeni nervosi (contrazioni tonico-cloniche, trisma, paresi degli arti) sono di lunga durata. L' ipotermia è notevole. Anche per via endopleurica o endoperitoneale gli animali soccombono.

Anatomo-patologicamente i reni sono i più gravemente colpiti e si presentano ingranditi, al taglio di aspetto variegato, cosparsi di piccoli punti bianchicci umidi, circondati da lieve alone rossastro. Esiste albumina nell' urina con cilindruria ed ematuria imponenti. Fegato ingrandito, iperemico, molle, rossobruno, con qualche focolaio grigiastro. Milza iperemica, scura, ma non molto ingrandita. Se la micosi ebbe andamento cronico nei reni si notano cicatrici biancastre da focolai embolici in via di riassorbimento, sul rimanente della superficie chiazze bianche alternate con chiazze brunastre, iperemiche o di aspetto variegato.

Dal fegato, dal rene, dalle capsule surrenali, dalla milza, dal miocardio, dal polmone, dal cellulare sottocutaneo, dal cervello, dal midollo osseo, dal testicolo, si può isolare il parassita.

Nelle inoculazioni parenterali, le alterazioni più importanti sono a carico degli organi endoperitoneali, provocando il micete una vera peritonite. Il peritoneo appare totalmente cosparso di piccoli focolai micotici, bianchicci, umidi ; esiste versamento endoperitoneale di liquido sieroso, filante, che presenta tutti i segni di un essudato (leucociti, eritrociti, cellule endoteliali di sfaldamento), nel quale si rinvengono numerosi elementi miceliali. Fegato, milza, intestino, stomaco, appaiono profondamente lesi e sono sede di focolai che dalla sierosa si approfondano nel parenchima rispettivamente o nella muscolare.

Nelle cavie: l' iniezione di 1 cc. di emuls. di spore nella giugulare uccide la cavia in 36-48 h. con fenomeni convulsivi violenti, che sono di maggior durata se l'inoculazione avvenne per via endoperitoneale. Per iniezione sottocutanea la cavia muore in circa 90 h. ed i fenomeni convulsivi possono durare anche una giornata.

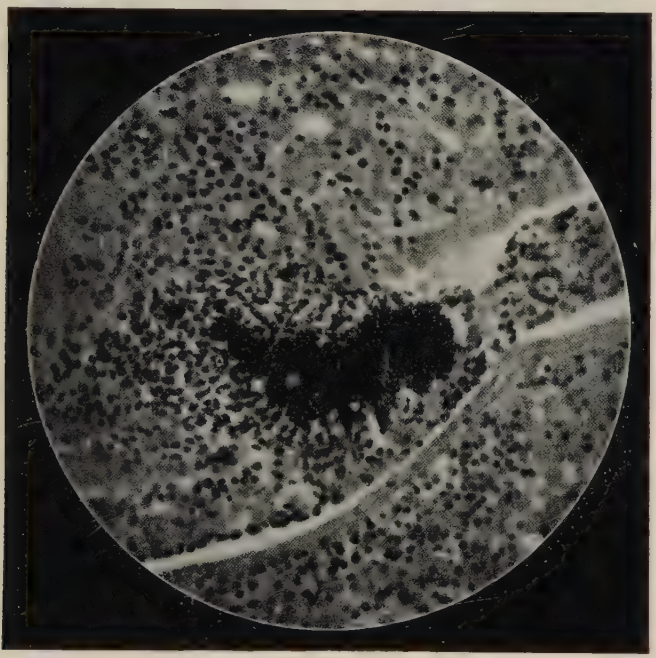
Il ratto bianco soccombe in anche minor tempo della cavia ed i fatti nervosi sono imponenti (movimenti di maneg-

gio, paresi, trisma, vere convulsioni tonico-cloniche in prostotono).

Il cane è pure esso sensibile all'infezione: un animale di media taglia morì in 20ª giornata dall'iniezione endovenosa di 2 cc. di emulsione di spore.

Il pollo si mostrò refrattario.

Da notarsi il fatto che negli animali di piccola taglia la temperatura ambiente esercita una notevole influenza sul de-



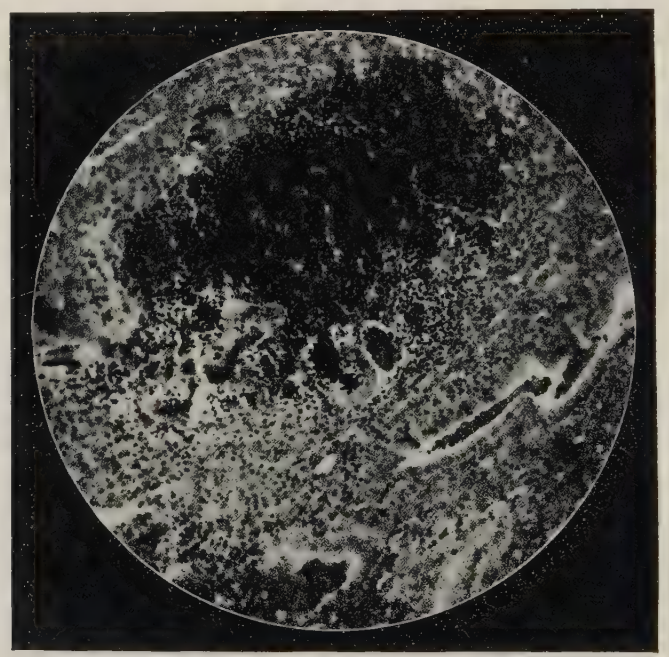
Forma a rosetta actinomicosimile nel rene del coniglio

corso della micosi nel senso di un rallentamento del decorso se la temperatura è bassa e viceversa.

Le lesioni anatomo patologiche nei diversi animali corrispondono a quelle già menzionate pel coniglio. Nelle cavie per inoculazione endotracheale è pure possibile ottenere una polmonite micotica con focolai confluenti, di colorito bianco, umidi, circondati da alone rossastro, che dall'ilo si diffondono nel parenchima polmonare e possono affiorare alla pleura viscerale e di là invadere la cavità pleurica.

La *lesione isto-patologica* fondamentale è il « focolaio micotico » in diversi stadii di sviluppo a seconda degli organi e del tessuto e del tempo impiegato dal processo morboso a condurre a morte l' animale da esperimento.

Schematicamente il focolaio micotico è costituito così: al centro sta il parassita, sotto l' aspetto di qualche ifa rifrangente, a doppio contorno, voluminosa, solitamente pre-



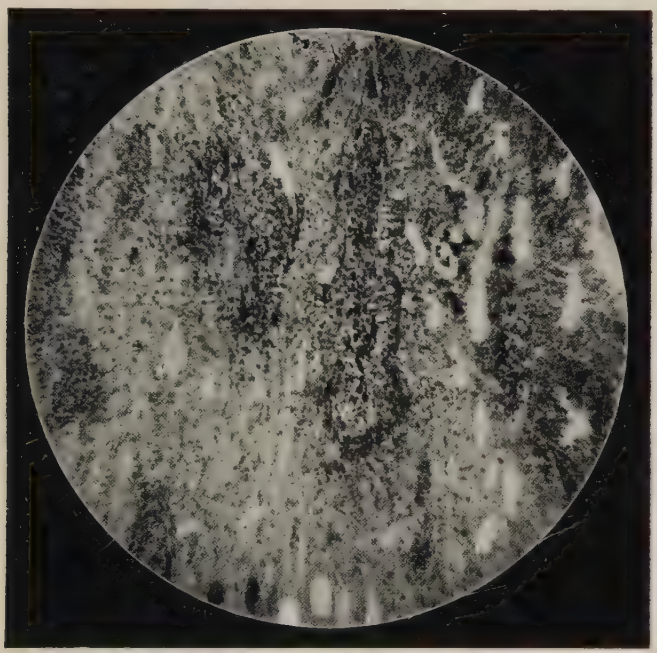
Focolaio nel rene del coniglio

Notevole infiltrazione del centro del nodulo - Ai bordi cellule giganti, qualcuna con qualche frammento di ifa nel protoplasma. Forme a rosetta acticomicosimili.

sentante dei gavoccioli che ricordano molto da vicino l'aspetto delle ife che si sviluppano al fondo delle provette di brodo. Qualche volta il micete, nel centro del focolaio micotico, si colora intensamente in rosso col tricomico di Ramon y Cajal e presenta una finissima raggera di filamenti assai sottili, molto fitti, attorno ad un nocciolo centrale rotondeggiante.

Talvolta questo nocciolo al centro può anche rimanere scolorato assumendo così nelle sezioni un aspetto anulare.

Queste formazioni ricordano abbastanza da vicino le rosette actinomicotiche. Abbiamo già visto il significato di queste particolari formazioni, comuni a parecchie specie di funghi nella loro vita parassitaria; devo solo far notare come nel caso della Lichtheimia italica, quando il connettivo ci-

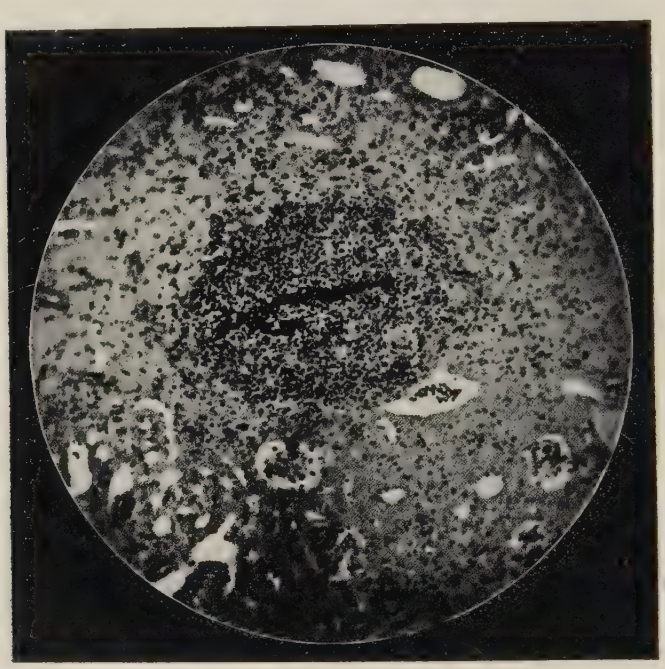


Focolai micotici confluenti nel rene del coniglio

Al centro le ife miceliali, circondate da una zona di infiltrazione infiammatoria, modica reazione a tipo embrionario del connettivo

catriziale ha sostituito il tessuto infiammatorio quasi completamente, queste formazioni a rosetta siano le ultime a scomparire, e siano ancora qua e là facilmente visibili, intensamente colorate. Ciò nonostante tali formazioni si incontrano pure con discreta facilità anche all' inizio e nel decorso dell' infezione.

Attorno al micete si trova uno strato di leucociti, nella massima parte polinucleati, con note degenerative più o meno spiccate (specialmente picnosi nucleare); più all' esterno una zona di cellule ovalari o tondeggianti addossate le une alle altre o fusate, strettamente ravvicinate, di probabile origine connettivale del tipo di cellule epitelioidi. Rare le plasmazellen.

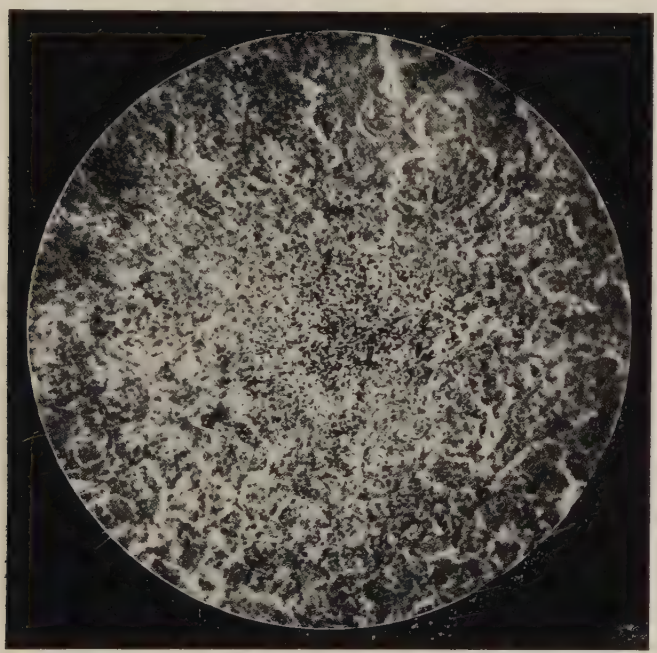


Focolaio micotico nel rene del coniglio in via di regressione, strozzato dal connettivo di cicatrizzazione

Tra la zona di infiltrazione leucocitaria e la zona di granulazione col metodo del Gram-Weigert e col tricomico è facilmente dimostrabile una zona talora ristretta, talora o in qualche punto, discretamente ampia di filamenti rifrangenti, fortemente colorati, a maglie talora strette, talora alquanto larghe. Il Rénon che nei suoi studi sull' Aspergillus fumigatus osservò qualche cosa di simile, interpretò il reperto

senz' altro come filamenti miceliali giovani. Redaelli (1), fondandosi sul fatto che queste formazioni assumono il color rosa dell' acridina col metodo Stropeni, ritiene pure trattarsi di vere e proprie ife, ora strette, ora larghe.

Il parenchima dell' organo in cui il focolaio micotico si sviluppa in genere mostra una scarsa partecipazione al processo, se si eccettua una reazione a tipo embrionario del



Focolaio micotico polmonare nella cavia inoculata per via endotracheale

connettivo e una notevole iperemia dei vasi attorno al focolaio. Un altro elemento che viene a costituire il nodulo micotico e che sopravviene relativamente tardi, è uno speciale tipo di cellule giganti con parecchi nuclei, che ricordano

(1) P. REDAELLI — Contrib. sper. allo studio della Moniliasi e della Lichtheimiasi - Boll. Soc. med. chir. di Pavia 1923. Fascicolo 6.

molto le cellule di Langhans del tubercolo. Tali cellule possono contenere inclusi nel loro protoplasma dei filamenti miceliali, frammentati, mal colorabili, in via di distruzione.

I focolai descritti possono trovarsi nello stesso organo in fasi differenti di sviluppo, confluire, oppure in via di regressione. Talvolta una sola cellula gigante con qualche ifa frammentata è tutto quanto rimane del focolaio, sostituito pel resto da tessuto connettivo di cicatrizzazione.

Negli animali da esperimento non è stato possibile assistere alla fusione purulenta dei noduli: anche quando essi erano confluenti e di notevole volume, la consistenza loro era omogeneamente pastosa.

Nei reni, dove le lesioni micotiche raggiungono la loro maggior estensione, i focolai embolici che partono dal glomerulo, generalmente, lo distruggono completamente, si allargano, confluiscono. La capsula di Bowmann va completamente perduta. Nella zona invasa dal parassita gli elementi renali sono necrosati, le cellule rigonfie, torbide, con nucleo mal colorabile; avviene una considerevole infiltrazione di leucociti mono e polinucleati, stipati in mucchi e in travate; le cellule renali alla fine scompaiono completamente. Gli elementi miceliali divengono sempre più difficilmente colorabili quanto più avanzate sono le lesioni, e non raramente non sono più reperibili. I vasi dilatati e ripieni di emazie in vicinanza del focolaio mostrano fatti di periarterite. Il tessuto renale rimanente non appare molto profondamente alterato.

Il rene, negli animali in cui l'infezione decorse cronicamente, si mostra disseminato di cicatrici cuneiformi; ed il reperto istologico mostra infatti un tessuto connettivo adulto, cicatriziale, che si approfonda a cuneo nel tessuto sano, strozzando ancora qualche glomerulo, qualche tubulo, qualche residuo di focolaio micotico: talvolta in seno ad esso tessuto cicatriziale si può incontrare qualche raro focolaio micotico, con la sua struttura caratteristica, destinato a scomparire del tutto più o meno rapidamente. Il limite tra tessuto cicatriziale e tessuto dell'organo è molto netto. Sempre in questi casi a decorso cronico, verso i tubuli collettori ed all'apice delle piramidi, sono talvolta riconoscibili cellule giganti in mezzo a tessuto di granulazione, ancora racchiudenti ife miceliali in gran parte frammentate e mal colorabili; si posso-

no anche distinguere o nelle cellule giganti stesse o nel tessuto le forme a rosetta actinomico-simili.

Nessuna alterazione dei bacinetti, dell'uretere, della vescica.

Negli altri organi dove esistano noduli, le lesioni fondamentali sono sempre riferibili al focolaio micotico, più o meno esteso; il parenchima appare poco o per nulla affatto interessato, come se il fungo si comportasse unicamente da corpo estraneo: rara la degenerazione grassa e sempre limitata; infiltrazione leucocitaria interstiziale in vicinanza del focolaio, notevole in vicinanza delle ife che sono strettamente avviluppate da polinucleati, meno fitta a mano a mano che ci si allontana dal focolaio; reazione embrionaria degli elementi fissi di sostegno del tessuto che si comporta nello stesso modo; scarse le plasmacellule. I vasi appaiono più profondamente lesi, con alterazioni dell'intima, le cui cellule sono aumentate di volume, con protoplasma finemente granuloso, nuclei di aspetto più omogeneo che non normalmente, vescicoloso. Esistono anche alterazioni della media e dell'avventizia delle arteriole; specialmente la media appare con le fibre fortemente edematose, divaricate le une dalle altre. Di regola esiste un alone emorragico nelle vicinanze del focolaio micotico: i globuli rossi, in parte conservati, in parte raggrinzati, picnotici, giacciono sparsi nel focolaio; ancora ben conservati riempiono completamente i vasi prossimiori, fortemente dilatati.

P. Redaelli (l. c.), per iniezione endocarotidea ottenne microscopici focolai micotici nel cervello, sparsi irregolarmente in tutta la sostanza cerebrale, frequenti specialmente verso la corteccia; il centro del focolaio è costituito da una o due ife annidate in un capillare dal quale inviano ramificazioni rare e tozze. Il tessuto reagisce e le ife sono tosto attorniate da manicotti di leucociti polinucleati. Le cellule nervose non appaiono molto alterate.

Un secondo caso di lesione polmonare da Lichtheimia italica è stato descritto recentemente da Perin e Ricci (1).

---

(1) A. PERIN e F. RICCI - Secondo caso di Lichtheimiasi polmonare - Soc. Med. chir. di Pavia. Seduta del 4 luglio 1924.

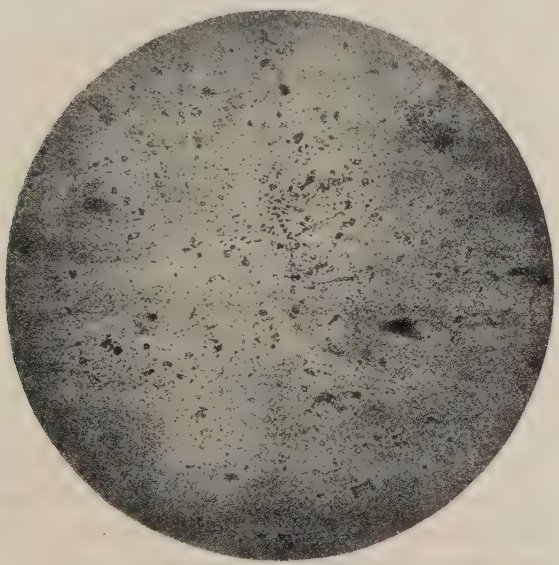
Il paziente era un contadino di 29 anni, da 5 anni domiciliato a Zerbolò, che nel 1923 cominciò ad accusare tosse ed abbondante espettorato muco purulento. Comparvero successivamente attacchi asmatiformi notturni sempre più frequenti, deperimento dello stato generale di nutrizione. Fu sempre apiretico.

Ferrari — Radiografia del torace

Il reperto toracico fece notare, accanto a segni di enfisema polmonare di modico grado, a destra, su tutto l'ambito un respiro notevolmente più scarso, aspro, con espirazione prolungata. Nella regione interscapolare il murmure respiratorio acquistava carattere di particolare asprezza, quasi soffiante. Su tutto l' ambito polmonare destro erano udibili rantoli a piccole e medie bolle; tali fatti erano più appariscenti nella regione interscapolare, nella quale i fatti umidi erano più abbondanti e più voluminosi. Non acquistavano però carattere

di particolare risonanza. Sotto i colpi di tosse i rantoli apparivano scarsamente mobili ed aumentavano di numero e di volume; i fatti umidi degradavano di intensità verso la base, sulla quale erano pure udibili specialmente al mattino, fini rantoli crepitanti.

L' esame radiologico mostrava a destra una zona irregolare di infiltrazione periilare disposta obliquamente verso il



FERRARI — Microfotografia dell' espettorato all' esame a fresco

basso e verso l' esterno, a limiti sfumati e che si estendeva dal V all' VIII spazio intercostale; a sinistra era pure visibile qualche piccola zona di addensamento perilare, rotondeggiante, a limiti ben definiti. La mobilità dei margini polmonari quantunque presente era però diminuita.

La cutireazione alla tubercolina, la reazione di Wassermann risultarono negative. Nulla di speciale nel reperto urinario e coprologico. Interessante una spiccata eosinofilia del sangue (10 %).

L' esame a fresco dello sputo raccolto asetticamente previa lavatura della bocca con soluzione di acqua ossigenata, permise di riconoscere chiaramente dei filamenti miceliali: lo stesso sputo esaminato attentamente per la ricerca del ba-

cillo di Koch diede esito costantemente negativo. A convalidare la diagnosi generica di micosi polmonare si aggiunsero il reperto negativo della cutireazione alla tubercolina, la negatività della reazione Wassermann e l' eosinofilia del sangue.

L' esame culturale dello sputo permise di isolare la Lichteimia italica.

L' ammalato venne curato con preparati iodici ed arsenicali (iodarsolo) e con ipofosfiti, contemporaneamente con inalazioni a vapore con soluzione di Lugol allungata a mezzo con acqua distillata.

Rapidamente le condizioni generali del paziente si mutarono in meglio, cessò la tosse, l' espettorato, e tornò l' euforia; i fenomeni polmonari si attenuarono rapidamente fino alla completa scomparsa; l' esame dello scarsissimo espettorato che si riuscì a raccogliere dimostrò l' assenza di miceti: dal mese di marzo 1924 a tutt' oggi sempre l' espettorato si mantenne culturalmente negativo per i miceti.

In presenza di dati di fatto di capitale importanza come l' aver potuto vedere a notevole distanza di tempo in due individui diversi presentanti lesioni polmonari e dimoranti nello stesso paese, un micete provvisto di spiccato potere patogeno, nacque negli A. A. il desiderio di approfondire le ricerche esaminando anzitutto il materiale che poteva venire in contatto col nuovo malato.

Furono esaminati campioni di paglia di riso, di fusti di granoturco, di paglia di frumento che servivano per preparare la lettiera nella stalla, campioni di erba, di fieno, il letame della stalla, la polvere del pavimento dell'abitazione del malato. La Lichtheimia italica si sviluppò dalle culture allestite con fusti di granoturco, con letame di stalla, e con polvere dell'abitazione del paziente; negative per il micete in causa furono le culture con paglia di riso, con paglia di frumento, con erba e con fieno.

Le culture pure di Lichtheimia italica così isolate e che possiamo definire « allo stato saprofitico » se pur non vogliamo appropriarci il termine di « sauvage » già usato da De Beurmann e Gougerot, si mostrarono molto patogene per l'animale più recettivo, il coniglio, che soccombette rapidamen-

te alla inoculazione di emulsione di 1 cc. di spore in soluzione fisiologica per via endovenosa presentando il quadro clinico ed anatomo patologico già ricordato. Retrocolture positive.

Assodato anche questo secondo punto furono estese le ricerche anche in altri territori e per quanto fin'ora ci consta la Lichtheimia italica non esiste per ora in territorio dei comuni di Carbonara Ticino, di Torre d'Isola, mentre da campioni di paglia di riso provenienti da Castelnovetto si potè coltivarla e si mostrò pure assai patogena, uccidendo con l'iniezione endovenosa di 1 cc. di emulsione di spore in soluzione fisiologica un coniglio di 1070 gr. in 72 ore.

Anche in quest' ultimo animale le lesioni anatomopatologiche presentavano il quadro caratteristico e le retrocolture furono positive.

Possiamo quindi ritenere che la Lichtheimia italica è notevolmente sparsa nella natura, almeno nella provincia di Pavia, e che, per quanto è ormai acquisito nello studio dei miceti patogeni, questo micete presenta un larghissimo potere di adattamento, ed una spiccatissima azione patogena per cui, insediatosi nell'organismo, può dar luogo ad alterazioni, anche gravi.

Per quanto finora è stato notato, sembra che nell' uomo l'albero respiratorio sia la porta d'entrata del parassita, e sarà interessante ricercare se in altri individui delle zone territoriali in cui la Lichtheimia italica vive allo stato saprofitico si potranno osservare lesioni imputabili allo stesso micete.

Genere Rhizomucor - Lucet e Costantin 1900

Rhizomucor parasiticus. — Lucet e Costantin 1900.

Su mezzi di coltura svariati esso appare come una zolla poco elevata al disopra del substrato. Non riempie mai completamente i tubi di coltura; all' inizio è di un colorito grigio piombo, che, invecchiando la coltura, diviene brunastro. Presenta stoloni rampanti alla superficie dei mezzi nutritivi; tratto tratto questi emettono dei rizoidi che si approfondano nel substrato stesso, se solido; in substrato liquido mancano.

Peduncoli fruttiferi 12-14 μ di diam., di 800-2500 μ di lunghezza, di forma presso a poco cilindrica, ramificati per lo più in grappoli, qualche volta in corimbi solo alla sommità per una lunghezza di 300-350 μ sull' altezza totale di 2000-2500 μ.

Rhizomucor parasiticus (da LUCET e COSTANTIN)

col - columella — *sp* - spore — *c* - estremità di un'ifa con rizoidi.

Sporangi da 35 a 80 μ con membrana irta di finissimi aghi cristallini. La deiscenza dello sporangio avviene per gelificazione pressappoco completa della membrana che lascia solo un piccolo colletto alla base della columella. Columella ovoide leggermente piriforme; allo stato di maturità è cutinizzata e di colore bruno chiaro (questa cutinizzazione si estende anche per un breve tratto alla parte superiore del peduncolo); misura 24-56 μ di diam. e 30-70 μ di altezza.

Sporangi laterali alquanto più piccoli, raramente ramificati una seconda volta. Spore reniformi caratteristiche misuranti 4 μ × 2,4 μ.

Temperature. — Non vegeta nè a 15° nè a 20°; comincia a crescere lentamente verso il 22°; si sviluppa bene a 33-34°. A 47-50° la vegetazione è molto difficile; a 53° vegeta lentatamente e a 60° non vegeta più. La temperatura optimum è 37°.

Inoculazioni. — Patogeno per il coniglio e la cavia per inoculazione endovenosa o endoperitoneale; non patogeno per iniezione sottocutanea. Il cane è refrattario. Le lesioni anatomo-patologiche sperimentali sono: per inoculazione endovenosa nel coniglio, fegato ingrandito, giallastro; milza enorme, nerastra; reni congesti macchiettati di rosso; gangli

intestinali iperemici. Se la quantità di spore inoculate non è molto grande, si possono osservare nei polmoni e reni focolai micotici tubercoliformi. Per inoculazione endoperitoneale si ha peritonite micotica con scarse pseudomembrane, sottili, giallastre, liquido nel peritoneo, giallastro, corpuscolato. Il Rhizomucor parasiticus, descritto da Lucet e Costantin fu riconosciuto, come già dicemmo, agente patogeno di una forma di micosi polmonare.

Genere Rhizopus - Ehrenberg 1820.

Rhizopus equinus. — Lucet e Costantin 1903 (1).

Il micelio da principio bianco, si estende in fiocchi nel mezzo dei quali compaiono un gran numero di piccole teste nere che corrispondono a sporangi, pochissimo elevati. L'insieme dei filamenti bianchi del micelio e delle fruttificazioni leggermente brunastre dà alla massa una tinta grigia. Questa tinta grigia e questo sviluppo superficiale caratterizzano l'inizio della coltura.

A mano a mano che la coltura invecchia l'aspetto cambia; il micelio aereo assume sempre maggior sviluppo, i filamenti si arrampicano l'uno sull'altro, si intrecciano, in modo da riempire a poco a poco a tutta la provetta, (colture alla temperatura ambiente). Su questi filamenti aerei le fruttificazioni compaiono con caratteri nuovi : mentre all'inizio esse si raddrizzavano isolate su un peduncolo corto e basso, sui filamenti aerei i peduncoli sporangiferi sono frequentemente raggruppati in mazzi di due o tre. In coltura vecchia di sei mesi e più la provetta è completamente riempita dai filamenti e dalle fruttificazioni, ed il loro insieme presenta un colore bruno ocraceo pallido, o leggermente bruno giallastro. Quando il micete è ancora allo stadio di zolla fioccosa i peduncoli

(1) COSTANTIN et LUCET — Bulletin Soc. Mycol. de France, t. XIX, fasc. 3.

fruttiferi sono normalmente isolati e assai bassi, solo qualche volta sono ramificati. Il piede al disotto dello sporangio è allargato così che questo slargamento sembra in continuità con la columella. Più tardi sui filamenti aerei si vedono comparire dei mazzi di sporangi che rimangono semplici ; alla base di questi gruppi ed opposti ad essi si formano dei rizoidi.

Talvolta gli sporangi sono riuniti a grappolo. Peduncoli lunghi 200-500 μ, larghi 3, 5-12, 3 μ; columella 51 × 41 μ. Il peduncolo fruttifero dei rizoidi — tranne le ultime terminazioni — finiscono per diventare cutinizzati ma la columella è

Rhizopus equinus (Lucet e Costantin).

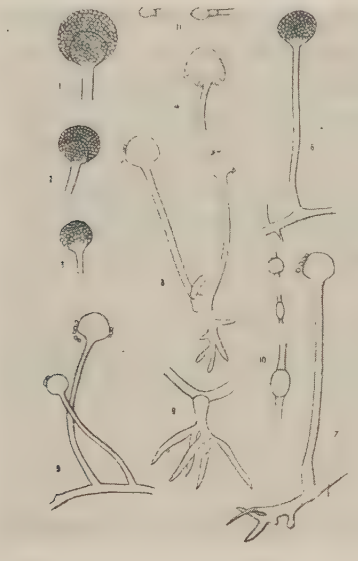
in genere meno cutinizzata. Spore rotondeggianti, talvolta un po' angolose, liscie, di 4 μ di diametro. Esistono clamidospore.

Temperature critiche. – Un soggiorno di 20' a 100° in mezzo umido uccide il fungo. Non vegeta a 54-55°. A 50° colture insignificanti; a 47° coltura scarsa. A 37° optimum di sviluppo. A 12-13° vegeta scarsamente, senza fruttificare. Vegeta meglio a 17-20°.

Inoculazioni sperimentali. — Il coniglio muore rapidamente per inoculazioni endovenose. Il pollo è refrattario.

Lesioni anatomo-patologiche sperimentali. — Negli animali si trovano lesioni gravi, tubercoliformi, tumefazione dei gangli mesenterici, fegato voluminoso, congesto, senza lesioni apparenti e qualche macchia ecchimotica nei polmoni.

P. Noël Bernard (1) isolò un Rhizopus dallo sputo di un annamita di Huè colpito da bronchite cronica. I frammenti di sputi seminati su agar Sab. diedero lo sviluppo di un ifomicete i cui sporangi e spore sono identici alle forme osservate nell' espettorato. Il fungo, assai prossimo al Rhiz. equinus L. e C. ne differisce soprattutto per la forma delle colu-



Rhizopus equinus var. annamensis.

(Da N. Bernard)

melle e per i caratteri colturali : la columella è oblunga nel Riz. equin.; la columella di questa specie ha la figura di una sfera un emisfero della quale, quello che si inserisce sul peduncolo, è fortemente appiattito e slargato, come se avesse subito una pressione dal di fuori all' indentro, al punto di inserzione del peduncolo.

(1) NOEL BERNARD — Sur un Rhizopus pathogène de l' homme. Bull. Soc. Mycol. Fr., t. XXX, 1914.

Sui mezzi solidi a 37-38° dà all' inizio una sottile pellicola di filamenti bianchi che invadono la provetta in tre o quattro giorni e costituiscono una zolla spessa. Il 5° giorno compaiono alla parte superiore del tubo fruttificazioni a teste nere. Alcuni giorni dopo tutto il tappeto miceliale è completamente grigio poi diventa ocraceo pallido.

I peduncoli fruttiferi sono riuniti a mazzi di due su di uno stolone diritto o procumbente portante dei rizoidi. Esistono peduncoli isolati senza rizoidi. Gli sporangi sono subsferici leggermente appiattiti ai due poli; misurano in media 48 μ × 84 μ, columelle da 18 μ × 24 μ a 48 × 52 μ.

Spore rotondeggianti di 4 μ di diametro; numerose clamidospore.

È patogeno per il coniglio che soccombe in 5 giorni per inoculazione endovenosa o intraperitoneale. Le lesioni provocate sono molto simili a quelle prodotte dal Rhizopus equinus.

Mucormicosi polmonari umane.

Etiologia.

Le spore delle Mucoraceæ sono molto diffuse nella natura e si possono riscontrare con grande facilità nelle polveri vegetali, specialmente dei cereali (Lucet) e sui vegetali stessi (Perin e Ricci). Ciononostante le osservazioni di mucormicosi sono assai rare, quantunque in questi ultimi tempi esse tendano — specialmente nei paesi caldi — ad esser più frequenti. Ciò è verosimilmente dovuto al fatto che i funghi di questo gruppo hanno bisogno di una temperatura notevolmente elevata per svilupparsi e di un ambiente umido.

Le Mucoraceæ patogene hanno una distribuzione geografica estremamente estesa: Germania, Svizzera, Francia, Italia, Balcani, Annam, Stati Uniti.

Trascurerò le localizzazioni auricolari, naso-faringee, cutanee ecc. di questi parassiti per occuparmi solo delle localizzazioni polmonari.

Dai pochi casi conosciuti nella letteratura possiamo desumere la seguente *Sintomatologia:* Generalmente la malattia

si presenta con decorso cronico, relativamente benigno; gli ammalati ai lamentano di tosse secca con espettorato mucopurulento grigio-verdastro, talvolta con ammassi più scuri come fini granulazioni conglutinate. Talvolta esistono attacchi asmatiformi. Esiste notevole dimagrimento; nei casi descritti nella letteratura non trovo ricordate emottisi (1).

I segni obbiettivi possono esser quelli di una tubercolosi polmonare, tanto più che spesso la lesione può aver sede ad un apice (caso di Lucet e Costantin); si possono però avere i segni semplicemente di una bronchite cronica con rantoli bollari diffusi a piccole, medie e grosse bolle, non risonanti; talvolta possono esistere modici dolori diffusi al torace, e la tosse dà sensazione di piaga retrosternale.

L' esame a fresco dell' espettorato dimostra l'esistenza di filamenti di micelio e talvolta di organi di fruttificazione, quando il fungo si sia sviluppato nel lume di grossi tronchi aerei.

Sarrailhé (2) ad Hanoï (Indo-china) potè constatare che su 349 ammalati colpiti da affezioni polmonari, 39 presentano negli sputi dei miceti patogeni — in 16 casi essi erano miceti appartenenti al genere Rhizomucor; generalmente tali micosi erano benigne, raramente complicate da tubercolosi vera.

La malattia può però avere anche decorso rapido e mortale. Ricordo, benchè dubbî, i casi di Fürbringer. Più probativo, quantunque manchi, come dissi, il dato colturale, quello di Paltauf nella cui sintomatologia comparvero dapprima fenomeni gastrici, enterite e peritonite circoscritta dapprima e poi diffusa, successivamente ittero, fatti polmonari e cerebrali, coma, collasso e morte. Altro caso con decorso rapido a sindrome tifosa, un paziente di Sarrailhé.

I dati *anatomo patologici* certi che possediamo si riferiscono solo a due casi che decorsero acutamente: in quello di

---

(1) In un caso (PERIN) le broncorragie devono esser verosimilmente messe in rapporto con una forma neoplastica dell' ilo polmonare.

(2) A. SARRAILHÉ — Un cas de mycose pulm. suivi d'autops. Bull. Soc. Med. Chir. de l' Indo-chine, 1919 pag. 54; ref. in Bull. Inst. Pasteur 1919 pag. 809.

Paltauf si trovò un flemmone della faringe e della laringe, numerosi ascessi nei polmoni contenenti filamenti miceliali, e, pare, anche alcuni sporangi; focolai necrotici e suppurativi cerebrali con miceli, ulcerazioni intestinali. In alcuni focolai la disposizione degli elementi miceliali ricordava la actinomicosi. Paltauf pensò che il fungo avesse avuto la sua prima localizzazione nell' intestino e di qui per metastasi si fosse disseminato negli altri organi; Baumgarten e Saxer ritengono invece più probabile che il primo focolaio sia stato polmonare.

Nel caso di Sarrailhé i polmoni si mostrarono sclerosati, disseminati di macchie nere ed epatizzati in singoli punti o perforati da caverne. Non pare siano esistite lesioni negli altri organi. Da frammenti di tessuto polmonare fu isolato un Rhizomucor (non fu dall' A. designato col nome specifico) che si mostrò patogeno per il coniglio e la cavia con retroculture positive.

La *diagnosi* di mucormicosi è solo possibile col reperto batteriologico: esso deve esser eseguito con gran cura e circondato da numerose garanzie per evitare le cause d' errore dovute all' infezione secondaria ante o post mortem delle lesioni primitive o all' inquinamento dei mezzi colturali da Mucoraceæ ambientali. Dovrà esser eseguito attentamente l' esame diretto degli sputi, degli essudati o delle secrezioni purulente, a fresco, coi metodi indicati, o dopo colorazione con metodi appropriati. Per le colture si mostra utilissimo l'agar glucosato di Sabouraud specialmente se si porta il peptone alla dose del 2 %, o, meglio, in terreno Pollacci.

L' optimum di temperatura per le specie patogene è tra 37° e 40°. Il parassita isolato dovrà esser inoculato nel coniglio endovenosamente o endoperitonealmente per studiarne la virulenza; l' inoculazione nelle cavie può permettere di escludere un' infezione da bacillo di Koch o infezioni batteriche concomitanti.

Anche le lesioni sperimentali possono aiutarci, entro certi limiti, nella diagnosi differenziale con le altre forme di micosi. Barthelat insiste, nella sua tesi, sulla differenza delle lesioni dovute alle Mucoraceæ da quelle dovute agli Aspergilli e particolarmente le lesioni renali sarebbero diverse nelle due varietà di micosi. La Mucoracea vegeta abbondantemente

a livello dei tubuli, dove si possono constatare fatti di necrosi e di congestione; nello stesso tempo l'organo intero presenta i caratteri di una nefrite generalizzata.

Nel caso dell'aspergillosi questa nefrite manca e si osserva invece la forma pseudo tubercolare.

Dopo i reni, gli organi più spesso colpiti nelle mucormicosi sperimentali sarebbero i muscoli striati, il fegato, i polmoni, il cuore, la milza e l'intestino.

Barthelat, Bodin e Savourè che studiarono a lungo le lesioni anatomo-patologiche ci dicono che all'inizio esse sono simili a quelle dell'aspergillosi, però nelle mucormicosi non si osserva nè reazione fagocitaria nè proliferazione ben netta delle cellule fisse, nè ammassi cellulari a tipo embrionale, ciò che può esser dovuto alla mancanza di reazione di difesa da parte dell'organismo. Non si constaterebbero mai granulazioni pseudo-tubercolari, ma si assisterebbe a fenomeni di necrosi e di congestione.

Secondo questi stessi Autori la virulenza di una Mucoracea sarebbe in ragione inversa della dimensione delle spore — affermazione però in parte contraddetta da Sartory — così che le specie che possiedono spore comprese tra 2 e 6 μ (inferiori cioè al diametro di una emazia) possono esser patogene.

Cura. — La somministrazione di preparati iodici e arsenicali, energica e continuata per lungo tempo, permetterà di aver ragione della forma morbosa (Lucet).

A questi si potranno aggiungere tutte le cure d'ambiente, dietetiche, ricostituenti che potranno esser richieste in casi similari. La somministrazione di ipofosfiti sarà particolarmente vantaggiosa.

Buon risultato diedero anche le inalazioni di liquido di Lugol diluito al mezzo.

Gli ammalati di Mucormicosi — è superfluo dirlo — dovranno rigorosamente esser sottratti ai contatti diretti o indiretti con individui tubercolosi.

Tentativi di immunizzazione attiva nell'uomo non ne furono eseguiti, finora. L'esperimento sugli animali, utilizzando il micelio o le spore sottoposte all'azione del calore o modificate dal tempo, oppure i prodotti solubili che possono esistere nel micelio o nelle spore, non diede alcun buon risul-

tato. Citerò solo rapidamente le ricerche Ziegenhorn (1) condotte sotto la direzione di Lichtheim sperimentando con spore di Rhizopus Cohni attenuate col calore; le ricerche di Lucet e Costantin col Rhizomucor parasiticus — tutte senza alcun buon successo.

Profilassi. — La rarità dei casi ci può dare poche indicazioni su questo argomento. Se pensiamo che le Mucoraceæ sono largamente sparse nella natura, specialmente sulle polveri dei cereali, sarà ottima pratica che gli individui che per la loro professione sono esposti a respirarle si proteggano con mezzi adatti.

---

(1) ZIEGENHORN — Versuche Ueb. Abschw. pathog. Schimmelp. Arch. f. ex. Path. u. Pharm. XXI. 1886 pag. 299.

SACCAROMICOSI

Le Saccharomicetaceæ sono Protoascomiceti con cellule vegetative isolate o riunite in gruppi irregolari; micelio abitualmente non sviluppato; aschi isolati non differenti dalle cellule vegetative.

Tipo di Saccharomyces (*S. ellipsoïdeus*) (da Brefeld).

Questi organismi sono generalmente delle cellule rotonde od ovoidali; la membrana cellulare è in genere ben evidente, abbastanza grossa e non raramente avvolta da una sostanza mucosa che favorisce la formazione di ammassi; il protoplasma contiene spesso vacuoli e granuli di grassi, di lipoidi e di altre sostanze. È stato descritto un nucleo assai piccolo e figure che attesterebbero l'esistenza di una divisione cariocinetica di esso.

Ottolenghi (1) col metodo di Golgi per la dimostrazione dell'apparato reticolare interno riuscì a dimostrare in questi miceti dei gruppi di granuli disposti con un certo ordine al centro od ai poli degli elementi, e gomitoli e reticoli che ricordano appunto assai da vicino l'apparato reticolare interno

(1) OTTOLENGHI — Microparassiti vegetali — in: Foà — Trattato di Anat. Patol. U. T. E. T. Torino 1923, Vol. VI-VII.

di Golgi. Non è ancora ben noto se la diversità delle figure che furono ottenute siano in rapporto con imperfezioni di tecnica o non piuttosto col vario momento funzionale in cui venne fissato il protoplasma degli elementi.

Durante la vegetazione attiva come parassiti essi si riproducono mediante un processo di gemmazione da cui il nome di funghi germoglianti; quando vivono su mezzo artificiale, in condizioni nutritive sfavorevoli o in assenza di ossigeno essi si moltiplicano anche per formazione di endospore o ascospore. Ciascun elemento cellulare può diventare un asco contenente da uno a quattro fino a dodici spore (ascospore).

Gli organismi sono, di regola, unicellulari, ma talvolta le cellule si allungano in un micelio rudimentale. Questo accade p. es. quando gli organismi sono coltivati sopra una coltura fluida (mosto di birra). In tali casi i germogli laterali che hanno origine dai conidî possono svilupparsi anche sopra le ife.

Questa famiglia contiene 13 specie di cui solamente due — Saccharomyces Meyen 1838 e Willia, Hansen 1904 contengono specie parassite dell'uomo.

Genere Saccharomyces - Meyen 1838.

Non esiste un vero tallo; riproduzione per gemmazione e per ascospore; fermentano il glucosio e il saccarosio e spesso altri idrati di carbonio. Ascospore con una membrana. Nessuna traccia di processo copulativo; talvolta sono presenti tubi miceliali con setti trasversali.

Beauverie (1) preconizzò lo studio della acidoresistenza delle ascospore (metodo di Ziehl seguito da una decolorazione con una soluzione alcoolica di verde luce) che potrebbe servire a fornire un carattere diagnostico delle specie: i suoi lavori, che appena iniziano lo studio di tale fatto, a quanto

(1) J. BEAUVERIE - Quelques proprietés des ascospores des levures. Technique pour leur differentiation - C. R. Soc. de Biol., Gennaio 1917, pag. 5.

mi consta, rimasero incompleti e meriterebbero di esser ripresi.

Osservazione. — I miceti di questo genere come quelli del genere Cryptococcus, Monilia e Coccidioides sono abitualmente chiamati Blastomiceti e le malattie prodotte da essi Blastomicosi, quelle forme morbose cioè determinate da miceti suscettibili di presentarsi in un dato momento della loro esistenza sotto la forma di elementi gemmanti, di fermenti, qualunque siano le loro affinità, qualunque sia l'aspetto che essi abbiano in altri momenti della loro esistenza (Vuillemin) (1).

È superfluo far rilevare come con una definizione così genericamente imprecisa noi potremmo far rientrare in questo capitolo quasi tutte le forme micotiche, poichè sappiamo che moltissimi funghi appartenenti a gruppi diversissimi possono assumere la forma di elementi gemmanti in determinate condizioni (parassitismo, mezzi privi d'aria ecc.). Il bisogno di definire meglio questa nomenclatura e mettere un po' d'ordine nelle nostre conoscenze botaniche e etiologiche, già da tempo sentito ed acuitosi sempre più a mano a mano che le nostre cognizioni, specialmente botaniche e batteriologiche andavano precisandosi (benchè siano, a dire il vero, anche tuttora assai incerte), spinsero de Beurmann e Gougerot a proporre nel 1909 la denominazione di « exoascosi »: « riunendo « sotto questo nome tutte le micosi dovute a parassiti della « tribù botanica delle exoasceæ o potendovi esser assimilati. « Tale gruppo comprende dunque con tutta sicurezza le sac- « caromicosi e le endomicosi dovute a Saccharomyces e ad « Endomyces. Possiamo aggiungere con una certezza quasi « altrettanto grande le micosi dovute agli Atelosaccharomy- « ces (parte del genere Cryptococcus); infine con una assai « grande probabilità le micosi dovute a parassiti ancora mal « determinati classificati nei generi nuovi Parasaccharomy- « ces, Zymonema, Parendomyces... Tutte le ragioni militanti « in favore di questa assimilazione alle Exoascee noi la ac-

---

(1) VUILLEMIN - Les Blastomycètes pathogénes - Rev. gén. des Sciences pures et appliquées. 1901, N. 16.

« cettiamo fino a prova scientifica del contrario, fino cioè « alla determinazione esatta d' un modo di riproduzione su- « periore che classificherà questi parassiti in un altro gruppo « botanico ben definito ». (de Beurmann e Gougerot) (1).

Non ho bisogno di criticare l' esattezza e l' opportunità della classificazione proposta da de Beurmann e Gougerot: le parole stesse degli autori la demoliscono da sole.

De Mello e Fernandes (2) vorrebbero mantenere la denominazione di blastomiceti e nel gruppo vorrebbero ammettere: gli antichi generi Endomyces, Saccharomyces, Schizosaccharomyces, ai quali essi aggiungono i nuovi generi: Atelosaccharomyces, Parasaccharomyces, Zymonema, Octomyces, Parendomyces. Vi includerebbero inoltre quattro generi detti alleati: Monilia, Oidium, Oospora, Mycoderma.

Anche inteso con la definizione di De Mello e Fernandes il gruppo dei blastomiceti non può sussistere: i Monilia, Oidium, Oospora, Mycoderma sono ben lontani dai funghi gemmanti e troppo eterogeni per poter esser costipati in un solo gruppo. Anche Langeron (3) spezza una lancia in favore del mantenimento della denominazione blastomicosi ed aderisce al parere di Guillermond considerando « prematuro lo smembramento delle blastomicosi e il voler stabilire per queste malattie una nomenclatura più razionale. Ogni nuova denominazione non farebbe che ingombrare la nomenclatura senza portarci vera luce ».

Non sono del parere di Langeron e mi sembra molto più corretto seguire la classificazione botanica: blastomiceti e blastomicosi non hanno nessun significato scientifico; il gruppo delle blastomicosi deve esser smembrato seguendo il concetto strettamente etiologico, ed è più corretto riunire in capi-

---

(1) DE BEURMANN et GOUGEROT - Les nouvelles mycoses - Coll. Léauté, Paris Masson et C , Edit.

(2) F. DE MELLO e L. G. FERNANDES - Un essai de classific. des champignons appart. à la classe des Blastomyces ecc. - Arquivos de Hyg. y de Pathol. exoticas t. VI, 1918, pag. 207, Ref. in Bulletin Inst. Pasteur 1919, pag. 632.

(3) M. LANGERON - Capitolo Blastomicosi nel Nouveau Traité de Med. di Roger, Widal e Teissier - Masson e C. Edit., Paris 1921.

tolo a parte le micosi dovute a parassiti mal conosciuti, piuttosto che ammantare la nostra ignoranza con un vocabolo che ha tutta l'apparenza di un termine scientifico.

Per quanto ci interessa, le specie che si sono mostrate patogene sono:

Saccharomyces Etiennei — Potron 1913.

Questo fermento fu trovato da Potron (1) negli sputi di un ammalato che presentava i segni di un versamento pleurico e focolai broncopneumonici disseminati con lesioni molto avanzate. Benchè lo stato generale fosse quasi disperato la cura iodica alla dose di 4 gr. di ioduro al giorno produsse una vera resurrezione. L'assenza di bacilli acidoresistenti e l'abbondanza di fermenti mostrò che si trattava di una lesione polmonare micotica. È da notare altresì che le lesioni polmonari erano state precedute da una violenta angina, esempio di contagio per la mucosa bucco-faringea o per le amigdale.

Nelle colture come nell'espettorato si presenta sotto forme varie, sferiche, ellittiche, cilindriche, ecc. da 3-9-18 μ con membrana sottile liscia; non presenta stratificazioni che nelle forme vecchie. Non esiste capsula. La moltiplicazione avviene per gemmazione. Le forme ellittiche sono le più frequenti e si osservano quasi da sole in coltura a 25° su carote, patate e in mezzi liquidi; su carciofo glicerinato esse sembrano avere la preponderanza. Le forme a salsicciotto si trovano più spesso nelle vecchie colture, nei veli sui mezzi liquidi. Alcune cellule ispessiscono la loro parete e costituiscono così delle vere clamidospore, specialmente nei veli. Esse dànno degli aschi e la formazione dell'asco non è preceduta da nessun fenomeno di copulazione. Gli aschi sono di 7-8 × 5 μ con 4 ascospore ellittiche (di 2 — 2,25 μ).

Su mezzi solidi dà colonie bianche o bianco-grigiastre puntiformi, rapidamente confluenti, a bordi festonati. Non li-

---

(1) M. POTRON. Présence d' une levure au cours d' une infection pleuro-pulmon. grave. Etude du Saccharom. Etiennei Revue medicale de l'Est 1923.

quefà la gelatina. In mezzi liquidi dà un deposito bianco polverulento sulla parete e sul fondo della provetta, dal terzo giorno, che diventa più abbondante in seguito. In brodo-peptone glicerinato lo sviluppo è lento, a fiocchi che si depositano rapidamente al fondo; si forma un tenue velo con anello fragile che cade al fondo l'ottavo giorno a 20°.

Il latte inizia la coagulazione al 10° giorno.

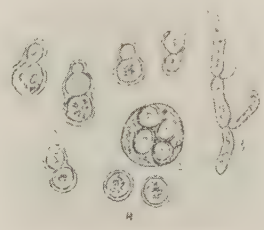
L'optimum di temperatura è fra 35° e 40° A 45° lo sviluppo cessa.

Il Saccharomyces Etiennei secerne una zimasi, una maltasi, una destrinasi, una lattasi, un'invertasi ed un' amilasi.

Quanto all'azione patogena, sembra determini nel coniglio e nella cavia degli ascessi locali; nella cavia si ottenne anche una vera distrofia.

Saccharomyces Lemonnieri — Sartory e Lasseur 1915.

Isolato da Sartory e Lasseur (1) dagli sputi di un soldato ricoverato in Ospedale per bronchite e congestione polmonare.



Saccharomyces Lemonnieri (da Sartory)

Gli sputi erano « leggermente emoftoici e purulenti » le urine senza zucchero nè albumina.

L' esame batteriologico dell' espettorato, eseguito due o tre volte per settimana nel corso dei tre mesi di malattia, mo-

(1) SARTORY et PH. LASSEUR — Étude d'une nouvelle levure pathogène (Saccharom. Lemonnieri) C. R. Soc. de Biol. N. 3, 19 febbr. 1915.

strò l'esistenza di elementi arrotondati con capsula poco spessa (3,1 - 3,5 μ di diam.). A prima vista ricordano enormi diplococchi contenenti granulazioni rifrangenti che si colorano assai bene coi colori d'anilina.

Cresce bene sui principali terreni usati in micologia e in particolare nel terreno Pollacci.

Optimum di temperatura su carote da 25° a 30°. A 40° la vegetazione cessa. Sul brodo-peptone-glicerina dà un velo per la formazione del quale le temperature limite sono: 20°-22° e 36°-37°. Il velo è formato da elementi allungati senza capsula, spesso riuniti in pseudomicelio. La formazione di ascospore fu ottenuta su blocchi di gesso e su carta assorbente impregnati di una soluzione di lattosio. Gli aschi hanno 4 spore (2,5 - 3 μ di diam.). Su carota il fermento si sviluppa rigogliosamente, su patata lo sviluppo è più lento. Dà colonie bianche, puntiformi, sferiche, molto rilevate sulla superficie del mezzo. Esse si estendono e confluiscono rapidamente dando luogo ad una colonia leggermente sopraelevata ed acuminata al centro ; i bordi sono lisci, non festonati. Dopo 10-20 giorni le colonie diventano bianco-crema. Su patata acida lo sviluppo sarebbe lento, le colonie spesse, molto ravvicinate, rapidamente confluenti formanti uno strato cremoso spesso, finemente zigrinato (aspetto che gli AA. dicono molto caratteristico).

Non si sviluppa su siero coagulato. Su agar Sabouraud al 30° giorno — fatto interessante — le colonie assumono un colorito bruno cioccolatto.

La gelatina comincia a liquefarsi solo in capo ad 8 giorni.

Il fermento dà invertina, dà fermentazione alcoolica, coagula il latte precipitando la caseina senza coagularla.

Le inoculazioni sperimentali diedero i seguenti risultati :

Nelle cavie : per inoculazione sottocutanea di 1 cc. di una diluizione di coltura su carota in soluz. fisiologica, nessun accidente.

Con inoculazione da 1 a 3 cc. della stessa diluizione ottennero noduli e ascessi sottocutanei nel punto d'inoculazione o nelle vicinanze generalmente dopo 4-6 giorni, spesso adenite. Queste micosi sottocutanee regredirono progressivamente ma gli animali dimagrirono assai.

In tre cavie dopo iniezione di 2 cc. ottennero un ascesso sottocutaneo e la morte per generalizzazione dell' infezione in capo a 44-54 giorni, con notevole dimagrimento. Le lesioni viscerali consistevano in granulazioni miliari della milza, del fegato, dei reni, dei polmoni, della pleura, del peritoneo.

Per iniezione di 2 cc. di emulsione nella giugulare gli animali morirono in 5 giorni; all'autopsia nessuna lesione macroscopica.

Per iniezione endoperitoneale: peritonite, lesione renale, morte.

Nei conigli: gli animali soccombono talora anche per iniezione sottocutanea. Per inoculazione endoperitoneale osservarono dimagrimento, morte in 18 giorni, ed all' autopsia noduli miliari disseminati nei polmoni; fegato congesto con gran numero di tubercoli miliari; milza e reni voluminosi molto congesti; gangli mesenterici ingrossati.

Nei ratti bianchi inoculati sotto la cute del dorso ottennero un ascesso locale e la morte per setticemia. Gli animali presentavano una diarrea intensa negli ultimi giorni e negli escrementi erano presenti grandi quantità di Saccharomyces. Le lesioni isto-patologiche sperimentali nel sottocutaneo consistono in noduli ed in ascessi. All' inizio il processo è quello banale infiammatorio: congestione, diapedesi, fagocitosi; poi il nodulo si rammollisce e si svuota all'esterno. Spesso si può constatare la regressione e la scomparsa del nodulo. In queste lesioni il Saccharom. si trova spesso fagocitato o in via di distruzione; talvolta però lo si può sorprendere in istato di gemmazione. Nel fegato, polmoni, reni — questi ultimi con fatti congestizî cospicui — si presentano noduli con necrosi centrale. La milza è più spesso aumentata di volume, i corpuscoli sono voluminosi e contengono il micete. Non poterono mai osservare nessuna formazione che ricordasse, nella sua struttura, quella di un tumore maligno.

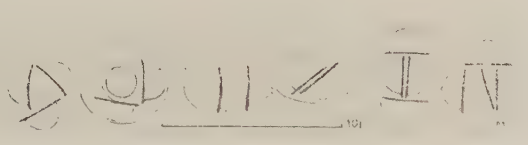
Reazioni sierologiche: Sartory e Lasseur ottennero un'agglutinazione positiva col siero del malato fino alla diluizione di un centesimo.

Negli animali da esperimento inoculati l' agglutinazione raggiunse valori di 1/500. La fissazione del complemento pure fu positiva.

Beauverie e Lesieur (1) isolarono dagli sputi muco-purulenti di un tubercolotico polmonare un fermento che presentava tutti i caratteri morfologici di:

Willia anomala - Hansen 1904.

Sono cellule ovali piuttosto piccole. In un mezzo liquido zuccherino si ha formazione di una membrana ben evidente che contiene bolle d'aria. Gli aschi contengono due o tre



Aschi e ascospore di Willia anomala. (da HANSEN).

spore a forma di limone o più spesso a forma di cappello duro. Il glucosio viene fermentato, ma non il saccarosio nè il maltosio. Fermenta il mosto di birra con produzione di etere.

Grigoraki e Péju (Boll. Soc. Mycol. de France 1922 pag. 144) isolarono dagli sputi di un tisico cavitario una varietà di Willia anomala (var. A), e dalle feci diarroiche di un bambino un'altra varietà dello stesso micete (var. B).

Dal lato terapeutico deve esser tenuta presente l'osservazione di Fontoynont e Salvat (Bull. Soc. Pathol. exot. 1924 pag. 53) che in un caso di micosi multipla da Saccharomyces granulatus osservato al Madagascar, ottennero un risultato rapido e brillante col bleu di metilene « intra et extra » che tanto gli AA. concludono attribuendo un'azione specifica a questo medicamento nelle micosi ribelli alla cura iodica.

---

(1) BEAUVERIE et LESIEUR - Étude de quelques levures rencontreés chez l'homme dans cert. exudats pathol. - Journal de physiol. et de pathol. générale, N. 5 sett. 1912.

(2) A. CASTELLANI - The Etiology of Thrush - Journ. of Trop. Med. & Hyg. 1920, pag. 17.

ENDOMICOSI

Distinguiamo con questo nome le forme morbose dovute a parassiti della famiglia delle Endomycetaceæ. Sono miceti con micelio abitualmente ben sviluppato, multiseptato; aschi con quattro od otto spore; spore unicellulari.

Tra i generi contenuti nella famiglia delle Endomycetaceæ ci interessano per il loro potere patogeno due soli: il genere Endomyces ed il genere Coccidioides.

Genere Endomyces - Rees 1870.

Definizione. — Endomycetaceæ con abbondante micelio ramificato o no, semplice o settato. Presenza di aschi con 4 spore. Riproduzione per spore esterne, ascospore e spore situate nell' interno dei tubi miceliali.

Nota. Ancora in alcuni testi moderni viene detto che il mughetto è una micosi determinata da un micete speciale: l'Endomyces albicans. I lavori di Castellani (2) hanno dimostrato che l'affezione comunemente conosciuta sotto il nome di Mughetto può esser provocata da un certo numero di specie di funghi appartenenti a famiglie ed a generi molto differenti. Il Mughetto costituirebbe dunque un gruppo di manifestazioni cliniche, piuttosto che una entità morbosa unica e ne distinse due tipi : un mughetto bianco o grigio molto comune, dovuto a diverse Monilia, all' Endomyces Vuillemini, diversi Saccharomyces e Willia ; e un mughetto giallo o bruno, più raro, che può esser causato da alcune Monilia (zeylanica, zeylanoides), Oidium rotundatum ed Hemispora rugosa.

Per il micete isolato una volta daVuillemin che ha tutte le caratteristiche del genere Endomyces, Landrieu ha proposto il nome di Endomyces Vuillemini.

Endomyces Vuillemini - Landrieu 1912.

Sinonimi: Endomyces albicans Vuillemin 1898.

Trovato da Vuillemin nelle placche di mughetto. Esso forma placche bianche sulla lingua, facilmente staccabili. Una particella esaminata sotto il microscopio mostra fili miceliali settati semplici o ramificati le cui parti sono diritte o talvolta curvate; ciascuna parte o cellula è di circa 20 μ in lunghezza e da 3 a 5 μ in larghezza. Nella porzione terminale di ciascun filo miceliale si trovano tre o quattro elementi ovoidali più corti che si riproducono per gemmazione. Si possono anche osservare alcuni globuli ovoidali o rotondi contenenti cellule; essi hanno origine per una sezione laterale del micelio. Questi elementi globulari, dapprima considerati come spore, si staccano e si riproducono per gemmazione.

Il micete cresce bene su terreni con debole reazione acida e su altri mezzi; cresce ma non rigogliosamente, su mezzi alcalini; non fermenta il lattosio ed è Gram-positivo. Nelle colture il micete appare sotto due forme: I° forma filamentosa, con fili miceliali semplici o ramificati. II° forma globulare morfologicamente simile a un fermento tipico e riproducentesi per gemmazione.

Endomyces Vuillemini Filamento con spore interne ed esterne — Aschi e ascospore.

Nelle colture il micete si riproduce per: 1) clamidospore o spore esterne; cellule globulari larghe da 10 a 20 μ in diam., con pareti spesse e resistenti. Le clamidospore sono situate all' estremità terminale di alcune ife e rappresentano parti miceliali modificate. 2) aschi contenenti 4 ascospore. 3) spore interne: sono cellule ovali con membrana, protoplasma e nucleo simili alle spore esterne. Le spore interne sono disposte lungo una sola fila nell' interno di alcuni tubi miceliali.

Come ho detto l' Endomyces Vuillemini fu trovato in una forma di mughetto, affezione generalmente dovuta ad un fungo del genere Monilia (Vedi il capitolo « Mughetto »).

Alcuni altri Endomyces furono trovati in affezioni dell' apparato respiratorio nell' uomo ; devo però avvertire come il loro potere patogeno sia dubbio e la loro posizione botanica non perfettamente certa.

Endomyces Cruzi - de Mello e Paes 1917 (1).

che questi AA. trovarono negli sputi d' un uomo di 45 anni (Nova Goa - Indie portoghesi), asmatico da 10 anni, sotto forma di abbondanti forme ovalari misuranti 4-8 μ su 2-4 μ.

Come mezzi colturali usarono patate semplici o glicerinate, liq. di Raulin, agar Sabouraud, brodo semplice o glicerinato, agar alcalino. Su mezzi solidi ottennero colture dall' aspetto di una patina cremosa bianco giallastra, più abbondante su mezzi alcalini. L' Endomyces fermenta il glucosio, il maltosio, il destrosio, il saccarosio. Nelle colture osservarono: forme germoglianti isolate o aggregate in micelio ramificato e settato, producente spore endomiceliali e forme ovoidali, clamidospore terminali, conidi laterali ; aschi con 2-4 spore a membrana molto sottile. La relativamente poca affinità per i mezzi acidi, la fermentazione del destrosio sarebbero i principali caratteri per cui si distinguerebbe dall' Endomyces Vuillemini.

L' *Endomyces pulmonalis*

fu trovato da Sénez nel 1918 (2) in grande quantità negli sputi di un individuo considerato come tisico, sotto l'aspetto di granuli bianchi, formati di fini filamenti raggruppati. La semina su mezzi solidi diede a Sénez colture con patina bianca cremosa. I mezzi glucosati e la carota sarebbero i terreni più favorevoli: le colture, abbondanti, si possono ottenere anche su mezzi liquidi a condizione che non siano acidi. L'En-

---

(1) F. DE MELLO y A. PAES — Endomyces Cruzi n. sp. agent d'une endomycose bronchique simul. l'asthme - Arq. de Hyg. y Patol. exoticas 1918, pag. 51, Ref. in Bull. Inst. Pasteur 1919, pag. 636.

(2) A. SÈNEZ - El Endomyces pulmonalis. Bolet. del lab. de Bacter. de Tucuman t. I, 1918, pag. 58, Ref. in Bull. Inst. Past. 1919, pag. 636.

dom. pulmon. è aerobio obbligato. Nelle colture si trovano elementi arrotondati e filamenti, questi ultimi più abbondanti e meglio sviluppati nei mezzi liquidi. Gli elementi arrotondati si moltiplicano per gemmazione, le gemme possono separarsi, riunirsi in ammassi o saldarsi terminalmente per formare filamenti che però sono assai fragili. Esistono clamidospore all' estremità dei filamenti ed endospore analoghe a quelle dell'Endomyces Vuillemini. Gli aschi compaiono nelle colture vecchie, sopratutto su carote. Sono descritti come grossi elementi ovoidali di 10 μ di diam. racchiudenti 4 ascospore disposte in serie lineare o a tetraedro e messe in libertà per deiscenza. L'aspetto particolare negli sputi, l' avversione ai mezzi acidi, la facile coltivabilità in mezzi liquidi alcalini, l'aspetto differente sui mezzi solidi e il potere patogeno quasi nullo sperimentalmente, sarebbero per Sénez altrettanti caratteri che distinguerebbero l' Endom. pulm. dall' Endom. Vuillemini.

Anche in Italia furono segnalati due casi di endomicosi polmonare il cui agente patogeno fu riconosciuto nell'Endomyces pulmonalis (1).

Nell'un caso si trattava di un cancelliere di 49 anni, di Sondrio (B. Camillo) nell'anamnesi del quale risultava che prima di ammalarsi aveva maneggiato a lungo vecchie carte ammuffite. Insorse tosse insistente, ad accessi, talvolta senza espettorato, talvolta con espettorato schiumoso, biancastro. Spesso gli accessi avevano il tipo di attacchi di asma. L'individuo era deperito, pallido, e leggermente cianotico. Torace cilindrico in attitudine inspiratoria: il fremito v. t. rinforzato nella regione interscapolare, bilateralmente.

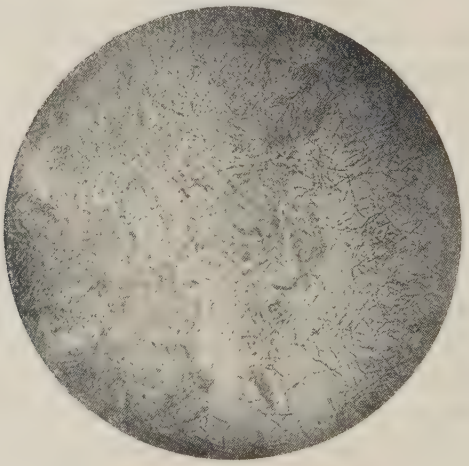
L'apice sinistro appariva più basso del destro; pure di poco abbassati i margini inferiori di entrambi i polmoni, la cui mobilità attiva era ridotta. Il suono di percussione che tendeva al suono di scatola, era più alto e più breve che di norma su tutto l'ambito polmonare; di più all'apice sinistro e nella regione interscapolare bilateralmente esso diventava

---

(1) A. PERIN — Due casi di endomicosi polmonare - Boll. Soc. med. chir. di Pavia 1924, Fasc. 2.

nettamente smorzato, con aumento del senso di resistenza plessica.

Ascoltatoriamente il respiro era assai scarso sull'apice sinistro, aspro, con espirazione prolungata, più aspro, soffiante nelle regioni interscapolari, e quantitativamente diminuito, con espirazione prolungata sul rimanente ambito polmonare. In tutto il torace erano udibili rantoli a piccole e medie bolle, scarsi non risonanti, poco mobili e ronchi e sibili specialmente espiratorii: questi fatti erano maggiormente percettibili nelle regioni interscapolari, specialmente al mattino alle basi.



(*Caso B. Camillo*) - Microfotogr. dello espettorato

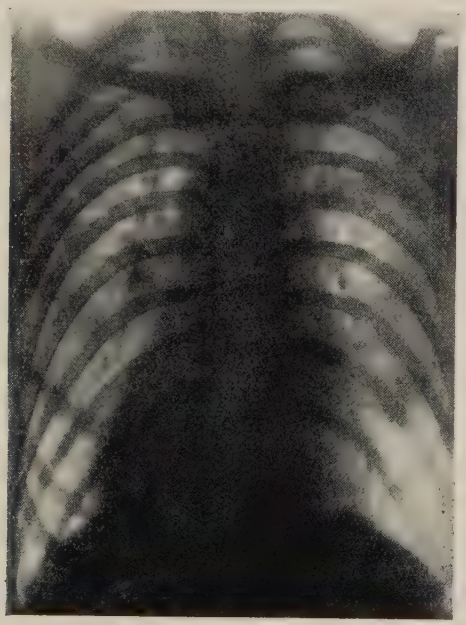
La Reaz. di Wassermann, la cutireazione alla tubercolina erano negative. Nel sangue una netta eosinofilia (5 %).

Gli sputi siero mucosi, abbondanti, areati, contenevano minuti granuli di un colorito biancastro, che all'esame a fresco al microscopio risultarono costituiti da leucociti, cellule epiteliali e lunghi filamenti sottili raggruppati. Negativo il reperto dei bacilli di Koch, anche coll'arricchimento; negativa pure l'inoculazione in cavia.

L'esame radioscopico del paziente mostrò l'ambito polmonare bilateralmente poco trasparente e in modo speciale meno trasparente l'ambito polmonare sinistro. A sinistra l'apice e la regione sottoclaveare erano opacati; grosse om-

bre ilari con grosse marezzature a rosario disposte parallelamente all'ombra mediastinica; grosse strie bronchitiche specialmente evidenti nella metà superiore.

A destra fatti ilari e tendenza al rosario paramediastinico, quantunque meno evidente che a sinistra. Piccole marezzature irregolarmente disposte nello spessore del parenchima; strie bronchitiche più evidenti nella metà superiore. Mobilità discreta bilateralmente. L'ombra cardiaca e dei grossi vasi era



(*Caso B. Camillo*) - Radiosc. del torace.

notevolmente ingrandita in toto; ben visibile l'arto aortico, nettamente pulsante. L'ombra mediastinica si presentava notevolmente più grande del normale specialmente verso destra.

L'esame colturale dello sputo diede luogo a colonie bianche cremose identificate dal Prof. Pollacci come Endomyces pulmonalis Sénez.

Il paziente ebbe scarso vantaggio dalla cura iodica e dalla somministrazione di preparati arsenicali e di ipofosfiti; ra-

pido e notevole vantaggio fu invece ottenuto con la vaccinazione che, dopo breve e transitoria reazione a focolaio, accompagnata da lieve rialzo termico, portò a rapida scomparsa di tutta la sintomatologia polmonare soggettiva ed oggettiva, tanto da permettere al paziente il ritorno alle proprie occupazioni.

Nel secondo caso si trattava di un vignaiolo di 34 anni (C. Giovanni) dell' Oltrepo pavese. In seguito a perfrigerazione cominciò a notare tosse, dispnea, dolori vaghi al torace e senso di strettura retrosternale. A poco a poco le condizioni andarono sempre più aggravandosi: comparve escreato siero-mucoso, filante, schiumoso, attacchi asmatiformi che lo costringevano ad alzarsi dal letto, inquietudine, progressiva perdita dell' appetito e delle forze. Si aggiunsero alternative di stipsi e di coliche dissenteriformi, con sangue macroscopicamente visibile nelle feci. Comparvero pure fatti di lieve scompenso cardiaco: succulenza agli arti inferiori, cardiopalmo ai più piccoli sforzi. Fu curato come sifilitico (pare che una volta su tre esami del sangue la reazione di Wassermann fosse positiva) ma con dosi minime e molto distanziate di bjoduro di mercurio.

Il paziente, emaciato, cianotico, era costretto a tenere nel letto una posizione semiortopnoica; respiro frequente (32) a tipo costo addominale; l'emitorace sinistro si espandeva meno e con ritardo in confronto del destro. Fr. v. t. nettamente aumentato a sinistra, normale a destra. L' apice sinistro appariva abbassato quantunque di poco, il margine inferiore del polmone destro, in sede normale, godeva di una mobilità ridotta, e il margine polmonare sinistro, pur essendo topograficamente nei limiti normali, non era mobile. Il suono di percussione era smorzato su tutto l' ambito polmonare sinistro con risonanza nettamente timpanica, a destra era ipersonoro. Nella regione interscapolare destra era notevolmente smorzato. All' ascoltazione a sinistra il respiro era notevolmente scarso, rude, con espirazione prolungata, accompagnato da numerosi rantoli in ed espiratori a piccole e medie bolle, non risonanti, piuttosto fissi. Erano spesso udibili sibili. Sotto i colpi di tosse i fatti umidi aumentavano di volume e di numero. A destra il respiro era più abbondante, però sempre inferiore alla norma, di una particolare rudezza, quasi soffiante, spe-

cialmente nella regione interscapolare ove pure erano udibili gruppi di rantoli a medie bolle, non risonanti, discretamente fissi, che si propagavano fino alla regione ascellare. L'esame cardiaco rivelava uno spostamento della massa cardiaca verso sinistra; i toni erano ritmici, piuttosto frequenti, impuro il primo tono alla punta, sdoppiato il secondo sul focolaio della polmonare. Il polso, piccolo, molle, ritmico, aveva 96 battute al minuto.

L'addome avallato, era dolente alla palpazione nella fossa iliaca destra, nella quale palpatoriamente si poteva riconoscere il cieco ingrossato, a salsicciotto, che si erigeva sotto le dita. Per tutto il suo decorso il colon era dolente alla palpazione. Il fegato, lo stomaco, i reni notevolmente ptosici; la milza era nettamente ingrandita, dura, con margine rotondeggiante. Agli arti inferiori lieve succulenza dei malleoli. Sempre apiretico.

Anche in questo caso, nel sangue una netta eosinofilia (4 °/₀).

Cutireazione, reazione di Wassermann, negative.

Lo sputo, siero-muco-purulento, aerato, abbondante, fu sempre negativo per il bacillo di Koch, anche con l'inoculazione in cavia.

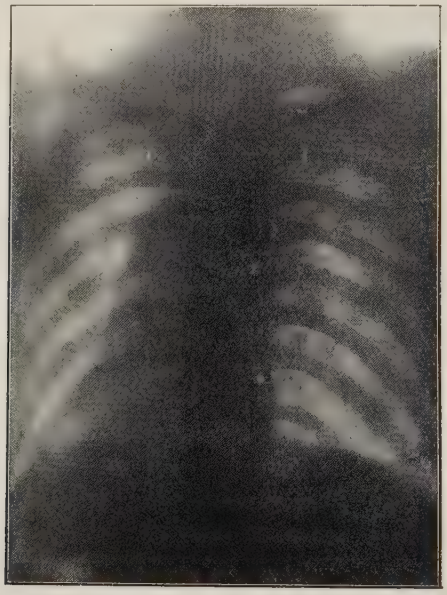
All'esame a fresco erano presenti numerosissime forme in gemmazione commiste a globuli del pus. Seminati con le dovute cautele su agar Sabouraud, diedero lo sviluppo di colonie bianche cremose, rilevate, costituite da elementi in gemmazione, che invecchiando assumevano un aspetto granuloso ed in seguito cerebriforme, ricche di forme filamentose, identificate per l' Endomyces pulmonalis Sénez dal Prof. Pollacci.

L'esame radioscopico del paziente mostrò l'intero ambito toracico di trasparenza diminuita; a sinistra la regione polmonare notevolmente opacata per una marmorizzazione diffusa ai due terzi superiori. A destra l'ombra ilare era spiccata con piccoli focolai di calcificazione. Numerose strie, ben evidenti, partivano dall'ilo e a raggiera si approfondavano nel parenchima polmonare. La mobilità, diminuita a destra, a sinistra era abolita.

L'ombra cardiaca e mediastinica erano spostate verso sinistra, con deformazione del contorno sinistro cardiaco a livello dell'orecchietta.

Le feci, diarroiche, presentavano pure numerose forme in gemmazione, e pure da queste si ebbero colture identiche a quelle ottenute dallo sputo.

Il paziente fu curato con iniezioni endomuscolari di iolio iodato, con vaccino preparato con le forme in gemmazione (coltura di 24 h), per iniezione endovenosa. Le condizioni generali si risollevarono rapidamente; scomparvero le coliche dissenteriformi, scomparvero i fatti umidi polmonari, l'amba-



(*Caso C. Giovanni*) — Radiosc. del torace.

scia, tornarono le forze e l'appetito, il reperto addominale divenne normale. Solo nel periodo di reazione, lieve benchè locale e generale (un grado circa di aumento della temperatura) alle iniezioni di vaccino si poterono percepire gruppi di rantoli ora nella regione interscapolare destra, ora nella simmetrica sinistra, ora nella fossa sottoclaveare sinistra. Anche le colture dagli sputi risultarono ripetutamente negative e l'ammalato tornò alle proprie occupazioni.

Qualche dato interessante è da rilevare dall'esposizione dei due casi: se nel primo l'aspetto del micete in causa col

lima con quello descritto da Sénez, nel secondo esso appare sotto l'aspetto di forme in gemmazione, e si può pensare ad un polimorfismo del micete anche durante la vita parassitica. L'agglutinazione delle emulsioni culturali col siero dei pazienti non diede risultato apprezzabile per la spontanea tendenza degli elementi semplici ad agglutinarsi, nè migliori risultati si ottennero nella ricerca della deviazione del complemento.

Un altro dato che risulta dalle osservazioni e che interessa la distribuzione geografica del parassita è l'aver potuto constatare anche in Europa la presenza dell' Endomyces pulmonalis Sénez: il fatto di averlo potuto isolare in un relativamente breve lasso di tempo in due individui dimoranti in regioni orograficamente e climatologicamente notevolmente diverse, fa pensare che il micete in causa sia largamente diffuso nella natura. Dal lato clinico interessa il quadro prevalentemente di bronchite e bronchiolite con attacchi asmatiformi che il parassita, almeno nei nostri climi, può determinare, a differenza del reperto che fu osservato dal Sénez il cui malato presentava i segni di lesioni ulcerative polmonari in tutto simili alla tubercolosi. Dal lato terapeutico, l'azione benefica dell'jodio somministrato per via ipodermica, assai più efficace che non per via orale, ed i risultati veramente lusinghieri ottenuti con la vaccinazione.

Notevole ancora, e da tenere presente come criterio diagnostico differenziale, la netta eosinofilia del sangue.

Genere Coccidioides - Rixford e Gilchrist 1896.

Sono Endomycetaceæ con micelio ben sviluppato e aschi contenenti numerose spore con caratteri sia di Saccharomyces che di Monilia. A questo genere appartiene:

Coccidioides immitis - Rixford e Gilchrist 1896.

Sinonimi: Coccidioides piogenes Rixford e Gilchrist 1896; Oidium coccidioide Ophüls 1905; O. protozoides Ophüls 1905; Posadasia esferiformis Canton 1898; Oidium immite Verdun 1907.

Scoperto da Werniche nel 1882 in America, questo genere non è ancora ben definito. Nelle colture il micete cresce in due tipi: un tipo simile a Saccharomyces, riproducentesi per germogliazione; un tipo filamentoso. Le colonie sono rotonde, leggermente sollevate, ma penetranti profondamente nel mezzo. Esse sono grigie o bianche, ma quando sono vecchie spesso diventano brune. Nelle vecchie colture compaiono spesso clamidospore. Le proprietà biochimiche del micete non sono note. È patogeno per le scimmie, pei topi, cavie e conigli.

Probabilmente vive come saprofita nella natura.

Il Coccidioides immitis è l'agente patogeno di una granulomatosi americana.

Questa malattia si presenta sotto forma di eruzioni papulo-pustolose e di gomme cutanee per cui ne deriva una dermatite papillomatosa simulante la tubercolosi o la micosi fungoide. L'evoluzione, lenta, può durare mesi ed anche anni, con conservazione di uno stato generale relativamente buono. Le lesioni cutanee assai spesso si generalizzano agli organi interni, determinando la cachessia e la morte come in una forma carcinomatosa. La propagazione avviene per le vie linfatiche e sanguigne e all' autopsia si riscontrano noduli micotici di tutte le dimensioni nei polmoni, nella milza, fegato, reni, capsule surrenali, ed anche nelle ossa e nelle meningi. Negli ultimi stadî della malattia sintomi costanti sono una febbre remittente e sudori notturni. Nelle lesioni il parassita appare come un corpicciuolo sferico di diametro variabile (3-80 μ) con una spessa parete molto rifrangente; quando sono completamente maturi i corpi sono riempiti di elementi arrotondati di 3-6 μ di diam. analoghi alle spore.

Le grosse cisti possono aprirsi nel tessuto e riversare nel tessuto stesso il loro contenuto: si trovano allora delle forme simili a gusci vuoti invasi da leucociti. Non furono mai osservati filamenti miceliali. Pare, dalle descrizioni di Posadas (Citato da Langeron l. c) che esistano due generazioni di cisti l'una definita come vegetativa, l'altra come infettante.

In ammalati di lesioni viscerali granulomatose da Coccidioides l'esistenza delle alterazioni cutanee svelano senz'altro la porta d'entrata del parassita: d'altra parte le localizzazioni viscerali compaiono da ultimo e chiudono la scena. Non pare abbia alcun benefico effetto la cura iodica anche intensa.

ASPERGILLOMICOSI

Denominiamo così le affezioni prodotte da funghi del genere Aspergillus.

Storia. — Il primo caso di pneumonomicosi in cui sia stato trovato realmente un Aspergillus è di Sluyter (1847) in una donna morta per affezione polmonare: in una caverna, Baum, Litzmann ed Eichstedt trovarono una muffa nera, aderente, composta di filamenti miceliali e di corpuscoli arrotondati. Questi AA. pensarono trattarsi di una Mucor, ma Wirchow che analizzò il caso a parte a parte fece notare che probabilmente si trattava di un Aspergillus.

Nel 1863 Robin osservò in un fagiano morto di tisi che i tubercoli contenevano dei filamenti miceliali di una muffa che copriva di fruttificazioni i sacchi aerei: egli pensò trattarsi di un Aspergillus, l'A. nigricans, ma gli negò ogni potere patogeno considerandolo solo come un volgare saprofita.

Successivamente Virchow (1856) descrisse quattro casi di broncomicosi e di pneumonomicosi aspergillari in malati decessi rispettivamente per dissenteria, per un'affezione polmonare con enfisema, per carcinoma gastrico e per polmonite, ma considerò l'invasione di muffe solo come un fatto secondario.

Nella stessa epoca Friedreich riferì di un caso di tubercolosi polmonare all'autopsia del quale si trovarono in una caverna delle muffe che avevano la più grande rassomiglianza con un Aspergillo. Dusch e Pagenstecher (57) ebbero nell'uomo un caso del tutto simile, e nello stesso anno il nostro Rivolta descrisse forme miceliali nel contenuto puriforme di un tumore della faringe di un cavallo. Cohnheim nel 1865 trovò in un cadavere umano nella scissura interlobare del polmone destro un tubercolo grosso come una nocciuola disseminato

di macchie e di linee giallastre, che al microscopio si dimostrò composto di un intreccio miceliale che si estendeva e penetrava fino negli alveoli polmonari. Due anni prima Fresenius aveva descritto nel polmone di un'otarda un Aspergillus al quale diede per primo il nome di Aspergillus fumigatus.

Da allora i reperti si moltiplicarono e si coordinarono le ricerche sperimentali che erano state gia avviate. Grohe e Block (69-70) constatarono che se si inietta nelle vene dei conigli una emulsione di spore di muffe, gli animali soccombono rapidamente, e verosimilmente le lesioni descritte da questi AA. negli animali da esperimento sembrano dovute all'A. fumigatus. Pech (76) trovò l'A. fumig. nel polmone di 7 cavalli che erano stati nutriti con paglia putrefatta. Fürbringer nel 76 descrisse un Aspergillo verde bruno il cui micelio tappezzava dei focolai cavernosi di un uomo, diabetico, morto per tubercolosi, e Rother (77) trovò nell'espettorato di un malato considerato come tubercoloso delle masse composte di filamenti miceliali; l'a. guarì completamente.

Grawitz riprendendo nel 77 le esperienze di Grohe e Block non ottenne nessun risultato iniettando nelle vene o nelle carotidi di cani e conigli spore di Penicillium glaucum, Asperg. glaucus, Asp. niger, di varie Mucorinee e di varî Oidium: su 200 esperienze nessun animale venne a morte e attribuì gli insuccessi ad una serie di considerazioni inesatte (alcalinità del sangue e dei tessuti, temperatura troppo elevata, insufficienza di ossigeno, azione propria delle cellule animali viventi). La spiegazione è assai più semplice: probabilmente egli iniettò veramente l'A. glaucus non patogeno, mentre Grohe e Block inocularono l'A. fumig., erroneamente considerato come A. glaucus. Ma Grawitz stesso tre anni dopo ottenne risultati positivi con l'A. glaucus e il Penic. glaucum, ma spiegò l'azione patogena delle spore delle sue colture con la loro acclimatazione ai mezzi alcalini e alle temperature elevate. L'erroneità della spiegazione di Grawitz fu dimostrata da Koch e Gaffky che pensarono essere state usate colture non pure.

Le ricerche sperimentali pur moltiplicandosi, ed i casi di infezioni micotiche negli animali e nell'uomo pur essendo più facilmente riconosciuti, non approdarono a risultati positivamente sicuri: l'identificazione del parassita non veniva fatta

accuratamente, le colture non venivano costantemente eseguite, e le esperienze non venivano condotte con severo rigore.

Baumgarten e Müller, e specialmente Kaufmann cominciarono la dissociazione dell'azione patogena degli Aspergillus: dimostrarono che l'A. niger non era virulento, che esso si sviluppava a temperature basse, mentre l'A. glaucus che vegeta a temperature elevate era il solo che causava la morte degli animali; e Lichtheim fece fare un passo decisivo alla questione affermando che Koch come Grawitz avevano adoperato un miscuglio di funghi, patogeni e non patogeni, e dimostrò chiaramente che il ceppo che era stato designato come A. glaucus comprendeva in realtà due specie: l'una a grandi spore, inoffensiva, l'A. glaucus veramente; l'altra a piccole spore, molto virulento, l'A. fumigatus di Fresenius. Questi fatti furono in seguito confermati da De Bary.

Sorvolerò sui lavori ed i reperti di parecchi autori; ricorderò solo le discussioni per ammettere o no l'azione patogena dell'Aspergillus e gli opposti pareri di Virchow, di Robin e Podack da una parte che non l'ammettevano e consideravano l'Aspergillosi come una lesione secondaria, e di Weichselbaum e della scuola francese dall'altra che ritenevano l'Aspergillus potesse invadere tessuti precedentemente sani.

Nel 1880 Herterich con l'esame degli sputi e con l'esplorazione della trachea per mezzo dello specchio laringoscopico potè porre in un suo ammalato la diagnosi di micosi della trachea, ed il paziente guarì perfettamente con inalazioni iodiche. Lichtheim (1882) in una donna morta per asistolia con idrope e cianosi trovò in un infarto del polmone un Aspergillo il cui micelio penetrava nel tessuto stesso dell'organo e con le colture potè identificare l'A. fumigatus.

Falkenheim nel 1882 ne descrisse un altro caso. Ricordo ancora due casi di Boström (86) di micosi localizzata ai polmoni in due ammalati colpiti l'uno da peritonite tubercolare, l'altro da tubercolosi polmonare; un caso di Osler (87) che trovò l'A. fumig. negli sputi di una donna affetta da asma bronchiale e un caso di Popoff (87) che ebbe lo stesso reperto in una ammalata colpita da bronchite cronica ma nella quale l'esame dell'espettorato era stato sempre negativo per il bacillo di Koch.

Nel 1890 comparvero due importanti pubblicazioni sull'argomento: una osservazione anatomo-patologica di pneumonomicosi di Wheaton nella quale questo A. descrive le lesioni pure della micosi nel polmone, nei bronchi, nei gangli linfatici: egli trovò le forme actinomicosimili del micete che considerava come Aspergillus niger ma che molto probabilmente non è che l'A. fumigatus.

Dieulafoy, Chantemesse e Widal comunicavano al Congresso di Berlino tre casi di aspergillosi polmonari in individui che imboccavano i piccioni e attirarono l'attenzione sulle lesioni tubercoliformi del pavimento della bocca dei piccioni, lesioni dovute, per questi AA. all'A. fumigatus.

Potain l'anno dopo confermò tali osservazioni avendo avuto occasione di curare un ingozzatore di piccioni che presentava tutti i segni della tubercolosi, ma con lo sputo contenente un Aspergillo, sempre negativa la ricerca dei bacilli di Koch. Seguirono i reperti di Boyce (92), di Rénon (93), di Kohn (93), di Thoma, di Ernst, di Gaucher e Sergent (tutti del 1894), di Max Podack (95) nel cui caso il fungo trovavasi nei piccoli bronchi che erano dilatati al punto da sembrare caverne. Lucet (94-96) in due suoi lavori ricapitolò e descrisse nuovi casi di aspergillomicosi negli animali da cortile e fece noto che la micosi aspergillina può esser trovata anche nelle nova di incubazione.

Rénon e Sergent nel 95 descrissero il reperto anatomo-patologico di un ingozzatore di piccioni nel quale l'aspergillosi era complicata con tubercolosi e Rénon stesso poi comunicò alla Società di Biologia due casi di aspergillosi polmonare nei pettinatori di capelli. Gli ammalati presentavano tutti i sintomi di una tubercolosi polmonare ma i loro sputi non contenevano bacilli di Koch, e negativa risultò pure l'inoculazione nella cavia: in essi erano invece abbondanti i filamenti di micelio che le colture e le inoculazioni agli animali dimostrarono esser Aspergillus fumigatus.

Questo A. (1) in una accurata monografia a cui rimando chi volesse notizie bibliografiche complete su questo capitolo

---

(1) L. RÉNON — Etude sur l'Aspergillose chez les animaux et les hommes Masson e C. Editori Parigi 1897.

della patologia, riassunse quanto conosciuto sulle aspergillosi e con ricerche originali sapientemente condotte illuminò di nuova luce fatti conosciuti, scoperse fatti nuovi, e li coordinò, così che per merito suo rimane ben stabilita l'azione patogena: l' Aspergillus fumigatus e l' aspergillosi vennero ad avere il loro posto nettamente definito nel quadro nosologico.

Numerosi sono oggi i casi clinici, e le osservazioni rigorosamente condotte provano la verità delle asserzioni di Rénon. E tra gli altri Kalindero in Romania (1), A. Rothwell (2) in Inghilterra, V. Colla (3) in Italia portarono una serie di casi clinici confermanti le vedute di Rénon. Saxer nel 1900 (4) fondandosi su 5 osservazioni personali ed esaminando in una monografia i casi già noti, non solo dimostrò l' importanza dei focolai micotici del polmone donde può seguire una generalizzazione del processo e un' invasione della muffa a decorso mortale (più comunemente è l' A. fumigatus che trovasi in causa), ma confermò pure le localizzazioni primarie del fungo con necrosi del tessuto e con una frequenza maggiore di quanto non si fosse fin allora sospettato.

Stricker (5) fa notare a proposito dell' aspergillosi (nel Trattato di Nothnagel) che sarebbe molto proficuo sceverar bene, in presenza di una micosi, se si tratti di una forma primaria o secondaria. Ma parlando di forma primaria bisogna intendere non solo quelle forme che non si impiantano su altre malattie del polmone — recentemente E. Fr. Müller (6) ne pubblicava un caso manifestatosi durante un' influenza — ma anche quelle forme che non riconoscono altre lesioni costituzionali o discrasiche, come ad esempio il diabete nel caso di Colla sopra ricordato.

---

(1) KALINDERO — Un cas de pseudo-tubercolose aspergill. La Med. Orientale genn. 1898.

(2) ANDREW ROTHWELL — Dissert. on Aspergillosis - Manchester 1899.

(3) V. COLLA — Un caso di pseudotub. polm da A. f. in ind. diabetico - Clin. Med. ital. N. 8 1899.

(4) SAXER — Pneumonomycosis Aspergillina - Jena, Fischer 1900.

(5) STRICKER — Schimmelpilzerk. in Nothnagels Handb. d. Pathol. u. Ther. Bd. XIV IITh I Abbh. 1900.

(6) E. F. MÜLLER — Münch. Med. Woch. 1920 N. 22.

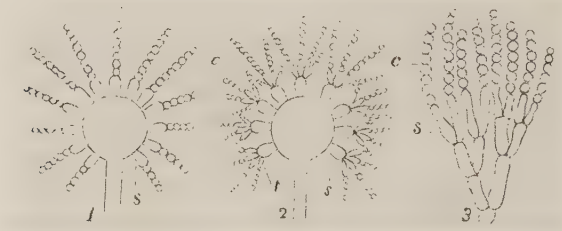
Parassitologia.

Conosciamo parecchie specie di Aspergillus che possono esser patogene per l'uomo o gli animali superiori, ma mi occuperò specialmente dell'

Aspergillus fumigatus - Fresenius 1875.

il quale, secondo le vedute odierne, piuttosto che una specie a sè, costituisce una stirpe di cui fanno parte parecchi funghi recentemente descritti.

Posizione botanica. — La sottoclasse degli Euascomycetes contiene l'ordine delle Aspergillales, definito come: Euascomy-

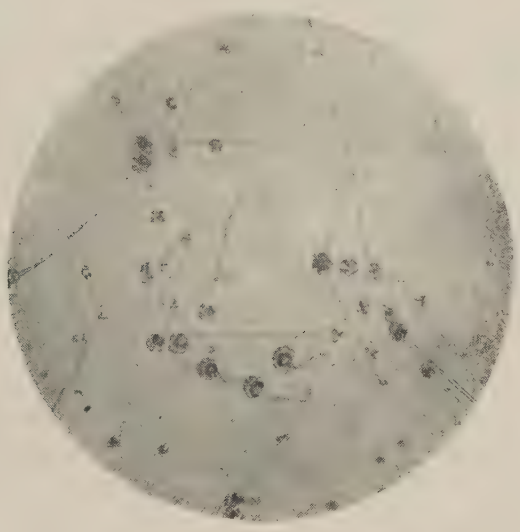


Schema di fruttificazione dei generi: 1 - *Aspergillus;* 2 - *Sterigmatocystis*; 3 - *Penicillium;* s - *Sterigmi primari*; t - *Sterigmi secondari;* c - *conidi.*

cetes con aschi raccolti in periteci definiti, cilindrici o globulari. A questo ordine appartengono la famiglia delle Aspergillaceæ, un genere della quale è l'Aspergillus.

Caratteri morfologici. — Allo stato adulto l'A. fumig. Fresenius 1875 appare nelle colture come una zolla verdastra, bluastra o grigia. La vegetazione è essenzialmente costituita da un micelio più o meno fitto formato da filamenti di 2-3 μ di diametro settati ed incolori e da ife fertili erette (conidiofori) incolore o leggermente colorate non settate, corte (5 μ) che si continuano in un rigonfiamento a clava di 8-10, talvolta 20 μ di larghezza sul quale nascono gli sterigmi elittici, semplici, molto fitti, lunghi da 6 a 14 μ che ricoprono solo la metà superiore del rigonfiamento. Ogni sterigma porta una

catenella di conidi arrotondati, lisci, raramente ovali, del diametro di 2,5-3 μ. Le fruttificazioni all'inizio sono chiare e in seguito diventano giallastre, verdi e grigio scure alla maturità. Il colore delle colture, come vedremo, varia a seconda dei diversi mezzi di coltura. Grijns (1) descrisse anche organi di fruttificazione superiore: sono corpi del diametro di 250-300 μ limitati da un peritecio e contenenti numerosi aschi in ognuno dei quali si trovano 8 ascospore ovalari di 4 μ × 4, 5 μ.



Aspergillus fumigatus (da microcoltura).

Colture. — L'A. fumigatus necessita, per svilupparsi, di un mezzo acido; su mezzi neutri o alcalini vegeta assai stentatamente: su brodo peptonizzato leggermente alcalino lo sviluppo è assai lento: in capo a 3-6 giorni comincia a comparire una traccia di micelio ed è raro che giunga a fruttificazione. Su gelatina a 22° lo sviluppo è ancora più lento: durante una quindicina di giorni appare solo del micelio e solo dopo 3-4 settimane dalla semina si sviluppano le spore, che assu-

(1) citato da Radaeli nel trattato di parassitologia del Lustig - edito da Vallardi Volume I. pag. 371.

mono un colorito nerastro e sono scarse. La gelatina viene lentamente liquefatta. L'agar ordinario è un terreno poco favorevole alla vegetazione dell'A. f. che in capo a 30 ore sulla stria di semina forma una riga bianca di micelio; le spore compaiono solo al terzo giorno, da principio verdastre, esse assumono un colore nero caratteristico dopo 5 giorni di termostato.

Su siero di sangue peptonizzato le colture sono assai magre.

Su liquido di Raulin il micelio si sviluppa ottimamente in 5-12 ore ricoprendosi di spore in 13-15 ore. La superficie della provetta assume all' inizio l' aspetto di un tappeto vellutato bianco che diventa verdastro chiaro poi verde scuro e in capo a 5-6 giorni esso è di un bruno nerastro caratteristico.

Pure rigoglioso è lo sviluppo su agar-liquido di Raulin (in genere tutti i substrati di nutrizione ricchi di glucosio e un po' acidi sono favorevoli alla vegetazione del micete), così il mosto di birra che può esser utilizzato come mezzo liquido, e con aggiunta di agar nella proporzione del 2 %, come mezzo solido.

Le colture anzi con questo mezzo sono più lussureggianti che col liq. di Raulin e la sporulazione più precoce (alla fine del I° giorno). Rénon suggerisce la coltivazione nel mezzo seguente che gli avrebbe dato ottimi risultati:

Maltosio	gr. 3,70
Peptone	cgr. 75
Acqua dist.	gr. 100

L'A. fumigatus darebbe così in capo a qualche ora un micelio bianco, alla fine del I° giorno spore di tinta verdastra, poi verde scuro, al II° giorno nerastra, e verde sporca al V° giorno.

Su patate la coltura è abbondante di color verde scuro che non diventa mai nerastra. Lo stesso aspetto e la stessa rapidità di sviluppo nelle colture su carote, su pane.

Nel latte il micelio si sviluppa dal II° giorno e le spore compaiono al III°; il latte viene coagulato. L' urina umana normale sterilizzata a freddo e acida rappresenta pure un ottimo substrato di nutrizione e il micete si sviluppa come sul mosto di birra: ma se l'urina viene sterilizzata all'autoclave, pel

fatto che diviene molto leggermente alcalina, allora lo sviluppo dell'A. f. è molto stentato.

Il terreno tipico Pollacci è favorevolissimo allo sviluppo dell' Aspergillus fumigatus, la vegetazione è abbondante e la sporulazione assai precoce.

La temperatura più favorevole allo sviluppo delle spore è di 37°-38° in cui il micete raggiunge il maximum dello sviluppo. Le spore vegetano ancora a 40°; a 50° la vegetazione è meno attiva e fra 55°-60° esse non vegetano più. A 100° muoiono inevitabilmente.

Riguardo alle basse temperature, a 15° le colture sono impossibili; a 17°-18° pur vegetando non si formano teste sporifere. Il freddo intenso (4°-5° sotto zero) non uccide le spore. Esse possono anche passare inalterate attraverso il tubo digerente di animali.

Lo sviluppo del micelio e delle spore avviene tanto più facilmente quanto più aerato è il mezzo ambiente: in condizioni di relativa anaerobiosi si può assistere ad una scarsa vegetazione del micelio e Lucet (1) vide che nel vuoto sufficiente per permettere lo sviluppo del bacillo del tetano si sviluppava un micelio assai gracile con qualche testa sporifera atipica, senza sterigmi nè spore; se, anche dopo parecchi mesi, si permetteva l'entrata dell'aria, le colture riprendevano il loro sviluppo normale.

Modificazioni chimiche nei mezzi colturali.

Dopo lo sviluppo del micete i mezzi alcalini conservano la loro reazione alcalina, i mezzi acidi divengono neutri e talvolta alcalini, Lucet (2) potè constatare che su liq. di Raulin dopo 23 giorni di soggiorno nel termostato il micete aveva impiegato per il suo sviluppo: acqua, la totalità dello zucchero, dell'acido carbonico e dell'acido nitrico, del carbonato di

(1) LUCET — De l'A. f. chez. les anim. domest. et les oeufs en incubat. Ch. Mendel - Paris 1897.

(2) LUCET — Etude expérim. et clinique sur l'A. f. Bull. Soc. Med. Veter 30 agosto 1896.

potassio e del carbonato di magnesio e del nitrato di ammonio: si era per di più formata una sostanza tintoriale che precipitava con l'alcol e restava solubile nell'acqua.

Il colorito delle spore varia a seconda del terreno impiegato: generalmente verdastro sui mezzi acidi (patata, mosto di birra, mosto di vino, maltosio, carote, pane inumidito, urina umana sterilizzata a freddo) esso diventa bruno nerastro sui mezzi leggermente alcalini o neutri (brodo, agar ordinario, urina umana sterilizzata a caldo). La chiusura ermetica dei tubi di coltura induce nelle spore una colorazione giallastra, senza che ne sia alterata nè la vitalità nè la virulenza: riportate le colture in condizioni normali le spore riacquistano il loro colorito primitivo; lo stesso cambiamento di colore avviene per un soggiorno prolungato delle colture a 37° (1).

È abbastanza facile, conoscendo i caratteri morfologici e obbiettivi dell' A. fumigatus nelle sue colture, le temperature limite di sviluppo, differenziarlo delle specie vicine. Così l' A. niger e l' A. nigrescens sono Sterigmatocystis, cioè sulle loro teste sporifere gli sterigmi si ramificano alla loro estremità, ciò che non avviene negli Aspergillus. L' A. subfuscus è coperto da spore giallo olivastre scure, rotonde, piccole; di 3-3,5 μ di diametro; la temperatura di sviluppo è la stessa che per l' A. fumigatus (37°-38°) ma il potere patogeno è assai meno elevato. L' A. nidulans ha delle spore ugualmente piccole (3-4 μ di diam.) d' un colore verde cloro e sono pure disposte su sterigmi ramificati (sarebbe cioè un' altra sterigmatocystis) il cui aspetto complessivo è quello d' un caput medusæ. Nelle vecchie colture di questo si constatano ascospore ed infine la temperatura optimum è di 40°. È molto patogeno.

Habitat delle spore.

Sono diffusissime nella natura, ma abitualmente si trovano in special modo sui grani e sui vegetali dove il micete vegeta allo stato saprofitico. Furono trovate anche nell' aria,

---

(1) RÉNON — Des variations de la couleur des spores d'A. f. - Soc. de Biol. seduta del 7 marzo 1896.

sugli alberi, sulle foglie morte, negli strati superficiali del terreno (Rénon l. c.); furono trovate anche nella saliva o nel muco nasale di soggetti sani o colpiti da altre malattie, ma immuni dall' aspergillosi.

Inoculazioni sperimentali.

Gli uccelli sono particolarmente recettivi all' A. f. e fra questi il piccione tiene il primo posto. Il coniglio, la cavia sono pure assai sensibili. Il cane, il gatto, la scimmia sono più resistenti. Il montone sarebbe refrattario.

La gravità della malattia (e fu già detto nella parte generale) dipende dalla via d' inoculazione e dalla quantità di spore iniettate.

Il piccione inoculato per via endovenosa, anche con piccola quantità di spore, muore in capo a 2-4 giorni; le cavie inoculate endovenosamente muoiono in circa 4 giorni e i conigli con forti dosi soccombono talvolta in 72 ore presentando disturbi dell'equilibrio; con dosi piccole si può ottenere una malattia di 4-7 giorni e con dosi minime, dopo un periodo breve di malessere, gli animali possono superare l' infezione. L' inoculazione delle spore da parte dei piccioni permise a Rénon di ottenere la morte in 9-11 giorni; raramente invece ottenne la morte facendo inalare le spore a conigli e a cavie.

L' ingestione di enormi quantità di spore può, quantunque non regolarmente, provocare la morte dei conigli in 2 giorni (Rénon).

L' inoculazione nel tessuto sottocutaneo nella cavia e nel coniglio e nel muscolo pettorale del piccione generalmente rimangono negative; lo stesso dicasi delle inoculazioni nel parenchima degli organi: le lesioni micotiche che possono essersi prodotte guariscono assai rapidamente.

L' iniezione delle spore nel peritoneo delle cavie e dei conigli conduce gli animali quasi costantemente alla morte in 15-20 giorni: avviene una generalizzazione delle spore per via linfatica e in certi casi secondariamente per la via sanguigna.

Per la via endopleurica i risultati sarebbero meno costanti, e nella camera anteriore dell'occhio si ottiene una chera-

tite con ipopion e suppurazione rapida di tutto il globo oculare; Deutschmann (1) nel coniglio ottenne persino un' oftalmia simpatica.

Nel coniglio le spore potrebbero attraversare la placenta e passerebbero direttamente dalla madre al feto (2) e negli uccelli esse possono invadere le uova in incubazione e trasmettersi all'embrione (Lucet l. c.).

Lesioni anatomo-patologiche sperimentali.

Sono essenzialmente le stesse: piccoli noduli bianco-giallastri, a volte isolati a volte confluenti, la cui localizzazione varia a seconda della via d' inoculazione e a seconda delle specie animali. Nei conigli e nelle cavie i reni sono costantemente e profondamente lesi; raddoppiati o anche quadruplicati di volume, appaiono con la loro superficie congesta, rosso scura e fittamente disseminata di piccoli punti giallastri un po' rilevati, del volume di una capocchia di spillo. La capsula ispessita e infiltrata si lascia però facilmente staccare senza che vi aderiscano particelle di parenchima. Al taglio si osserva che i punti giallastri della superficie si prolungano nella profondità sotto forma di strie dirigentisi verso l' ilo: tutta la sostanza corticale è disseminata di noduli bianco-giallastri con lo stesso aspetto di quelli superficiali e si estendono più o meno verso la superficie o verso le piramidi.

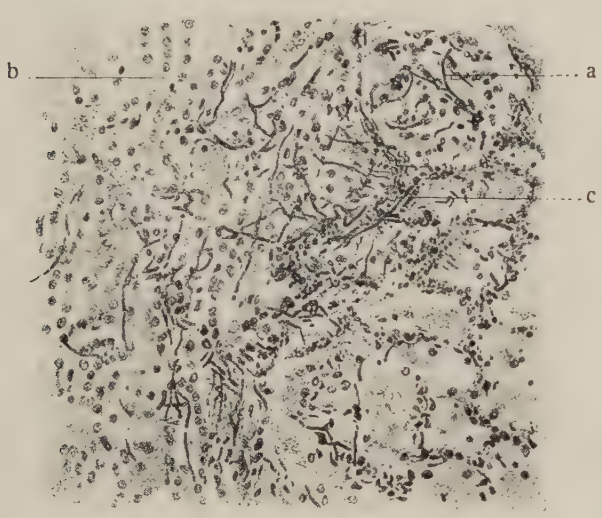
Tutti questi noduli sono circondati da una zona congestizia semplicemente o anche emorragica che può rimanere isolata o fondersi con le zone vicine. Quando le lesioni siano molto avanzate si può osservare, svolgendo la capsula, qualche gocciolina di pus cremoso sfuggente dai noduli, prodotta dalla fusione purulenta dei focolai.

Istologicamente i noduli sono essenzialmente formati da un intreccio di filamenti miceliali. Questi generalmente si localizzano primitivamente in un glomerulo per estendersi in

(1) DEUTSCHMANN — Ueber experim. Erzeug. sympathischer Ophtalmie - Arch. f. Ophtal. 1882 pag. 291 e 1883 pag. 261.

(2) RÉNON — Influence de l'infect. aspergill. sur la gestation - Soc. de Biol. 27 luglio 1895.

tutti i sensi (per iniezione endovenosa, focolai embolici) attraverso le pareti dei capillari, la capsula di Bowmann, le pareti dei tubuli uriniferi, penetrare in tutto il tessuto ed assumere una disposizione radiata alla periferia del focolaio primitivo. In tutta la zona invasa dal parassita gli elementi renali sono necrosati, le cellule sono rigonfiate, torbide, i nu-



Focolaio aspergillare nel rene di coniglio (da RÉNON)

a - Resti di glomerulo — *b* - Tubuli contorti — *c* - Focolaio necrotico in via di formazione.

clei hanno perduto la loro tingibilità. Tutte queste parti sono infiltrate da una quantità considerevole di leucociti mono e polinucleari, stipati contro i filamenti miceliali, e assumono in qualche punto un aspetto caseoso; talvolta il focolaio assume nettamente l'aspetto di un focolaio suppurativo. I filamenti miceliali divengono tanto meno visibili quanto più avanzate sono le lesioni e possono anche scomparire completamente dai focolai morbosi, distrutti da una vera fagocitosi. Quanto più precoce è la morte dell'animale, tanto meno abbondante è la reazione leucocitaria, ma ciò che è interessante, è il fatto che all'infuori dei noduli micotici, gli elementi re-

nali non sono alterati: non esistono cioè vere lesioni nefritiche. In certi casi le lesioni renali possono guarire per un processo sclerosante molto attivo: allora si possono osservare vere cicatrici renali, costituite da connettivo che divenuto adulto si ritrae e strozza quegli ultimi residui di elementi renali che avevano resistito all'invasione micotica.

Gli ureteri appaiono costantemente immuni da lesioni, mentre talvolta la vescica può presentare dei noduli con piccole erosioni della mucosa e infiltrazione micotica delle sue pareti.

Quanto all'apparato circolatorio, nel coniglio il cuore è frequentemente colpito: sulla superficie o nello spessore del miocardio si possono osservare dei noduli di grandezza variabile ed una miocardite parenchimatosa generalizzata con degenerazione delle fibre muscolari. Nei grossi vasi non furono mai osservate lesioni, ma nei capillari si trova spesso una infiltrazione embrionaria delle pareti con qualche focolaietto micotico. Nel sangue, Grawitz notò abbondante leucocitosi.

Nel coniglio e nella cavia le lesioni epatiche sono poco considerevoli e consistono in qualche nodulo, talvolta abbastanza voluminoso; nel piccione invece il fegato è costantemente e gravemente leso: vi si trovano numerosissimi noduli; piccolissimi e visibili solo con la lente, se l'animale morì molto rapidamente; più grandi, fino ad una capocchia di spillo se la morte fu più tardiva.

Si notano inoltre congestione del fegato ed aumento di volume dell'organo, che sezionato, lascia sfuggire una grande quantità di sangue nerastro. Istologicamente questi focolai sono composti da filamenti di micelio che nascono in vicinanza dei vasi o più spesso nel lobulo stesso, estendentisi per contiguità e che conducono ad una necrosi della cellula epatica. Attorno ai focolai anche qui è possibile notare un alone di congestione intensa e anche qui la reazione leucocitaria compare dopo un certo tempo ed accompagna la progressiva scomparsa del micelio.

Nei muscoli esistono noduli di forma allungata secondo il senso delle fibre, che ricordano molto da vicino ascessi miliari o anche trichine incapsulate.

I muscoli volontari non sono tutti egualmente colpiti: nel coniglio gli adduttori della coscia, i muscoli addominali, gli

intercostali, i grandi dorsali, il diaframma sono particolarmente colpiti.

Quanto al tubo digerente, nei piccioni infettati per inalazione, la cavità boccale presenta spesso noduli caseosi della grandezza di un pisello. Nei conigli inoculati endovenosamente Rénon ottenne in un sesto dei casi la disseminazione di spore nell'intestino, che era leso nello stesso tempo e nello stesso modo dei muscoli, del fegato, dei reni, sede classica delle lesioni aspergillari.

Su tutta la lunghezza dell'intestino, specialmente nel cieco, più rari nel colon, numerosi piccoli ammassi biancastri della grandezza di una capocchia di spillo. Non ne esistono nell'esofago e molto raramente nello stomaco. I noduli hanno sede nelle pareti dell'intestino, non se ne trovano sulla superficie libera della mucosa che non appare in nessun punto ulcerata. Istologicamente questi focolai hanno sede, alcuni nei follicoli che appaiono assai ingranditi, altri nella sottomucosa.

Quando l'infezione aspergillare è dovuta all'inoculazione di spore nel peritoneo non è raro osservare nell'intestino delle nodosità che presentano la più grande analogia con quelle ottenute per iniezione endovenosa. Nei casi molto rari in cui l'aspergillosi intestinale viene consecutiva all'ingestione di spore, si possono notare nell'intestino tenue e nel cieco lesioni identiche a quelle già descritte, ma più piccole. Solo in qualche caso possono prodursi ulcerazioni e perforazioni intestinali.

Per iniezione di spore nel sistema circolatorio dei piccioni e conigli non si producono, a carico dell'apparato respiratorio, che lesioni polmonari; la laringe, la trachea ed i bronchi sono generalmente immuni da lesioni micotiche. Le lesioni polmonari sono incostanti: focolai aventi tutto l'aspetto di tubercoli miliari che non ne possono esser differenziati ad occhio nudo.

Istologicamente assomigliano ai noduli renali con sviluppo di micelio, necrosi delle cellule tappezzanti gli alveoli, congestione periferica e infiltrazione leucocitaria, ma qui la leucocitosi è molto più marcata e molto più rapida che negli altri organi. Per inalazioni di spore le lesioni avvengono nella trachea, bronchi e polmoni. Nella trachea e nei bronchi è possibile allora osservare delle lesioni a placche con svi-

luppo del micelio e fruttificazione abbondante dell'Aspergillo: nel polmone si possono osservare noduli identici a quelli ottenuti per via endovenosa. Se la quantità di spore inalata è considerevole, si constata una fusione purulenta dell'organo con caverne ed abbondante infiltrazione micotica. Ma poichè nel polmone la leucocitosi è assai attiva, è raro dopo il sesto o settimo giorno trovare nelle sezioni dei filamenti miceliali (Grawitz, Lichtheim e Kauffmann) ed allora l'origine aspergillare delle lesioni può esser dimostrata solo dalle colture.

Le spore possono svilupparsi nel midollo osseo se iniettate per via endovenosa e Lucet notò alterazioni micotiche nei punti di sutura delle ossa lunghe e della epifisi negli animali giovani. Rénon notò fusione purulenta dei corpi vertebrali (1).

Nel coniglio la milza è alterata raramente e vi si possono trovare rari focolai micotici identici a quelli epatici. Nella cavia Lucet potè constatare lesioni considerevoli di questo organo che appare raddoppiato o triplicato di volume e infiltrato da una enorme quantità di noduli più o meno piccoli, essenzialmente costituiti da filamenti di micelio mescolati a globuli bianchi, questi più o meno numerosi a seconda delle lesioni.

Le sierose articolari sono eccezionalmente colpite nell'inoculazione endovenosa. Lo stesso dicasi per il peritoneo e la pleura. La inoculazione nel peritoneo delle spore di A. fumigatus provoca nel coniglio una vera peritonite aspergillare, con disseminazione di piccoli noduli miceliali, essudato torbido con pseudomembrane fibrinose, infiltrazione massiva del grande epiploon e del mesentere, periepatite, perisplénite e generalizzazione della malattia per via linfatica. Lesioni simili si possono ottenere per inoculazioni nella pleura; rare sono le lesioni pleuriche per iniezione endovenosa.

Quanto al sistema nervoso, nel coniglio si possono osservare lesioni micotiche dell'encefalo dopo iniezione di spore nella carotide; le lesioni sono invece eccezionali se l'inoculazione fu endovenosa; dobbiamo però notare come possano

(1) RÉNON — Mal de Pott aspergillaire - Soc. de Biol. 25 genn. 1896.

esistere lesioni imputabili ad alterazione dei centri nervosi senza che però esistano in essi lesioni micotiche — fatti dovuti, come vedremo, ad azioni tossiche.

La pelle è solo eccezionalmente colpita dopo iniezione per via endovenosa. L' occhio invece presenta alterazioni retiniche per inoculazione endocarotidee, alterazioni di tutto il globo oculare quando le spore sono inoculate direttamente nella camera anteriore o nella cornea : si possono notare noduli biancastri, cheratite, ipopion, panoftalmite.

In tutte le lesioni sperimentali quello che colpisce è la straordinaria loro rassomiglianza macroscopica con la tubercolosi, ciò che ha valso per l' aspergillomicosi la denominazione di pseudotubercolosi.

Il nodulo aspergillare — la lesione elementare — potrebbe esser denominato, seguendo gli autori francesi, col nome di pseudotubercolo o di tubercolo aspergillare (Rénon) e fu studiato nello sviluppo e nel reperto istopatologico da Ribbert (1). Dieulafoy, Chantemesse e Widal (2), e da Rénon (3).

Ai loro reperti c' è poco da aggiungere.

I noduli più giovani sono costituiti da un agglomerato di cellule leucocitiche che serrano da presso una o più ife miceliali ; i leucociti, generalmente polinucleati, presentano segni di degenerazione più o meno spiccati (degenerazione grassa, picnosi nucleare, vacuolizzazioni ecc.).

Fra gli ammassi dei leucociti ed alla periferia si trovano delle cellule a tipo embrionale derivanti dallo stroma connettivale dell' organo o del tessuto : cellule epitelioidi. Talvolta possono anche trovarsi delle cellule giganti che rassomigliano anche a forte ingrandimento alle cellule giganti tubercolari; esse contengono numerosi nuclei ordinati alla periferia e a dire il vero più regolarmente periferici che non nelle cellule giganti tubercolari, con un protoplasma omogeneo dal quale si staccano propaggini che si insinuano fra le cellule circostanti. In certi casi l' essudato purulento attorno alle ife mi-

---

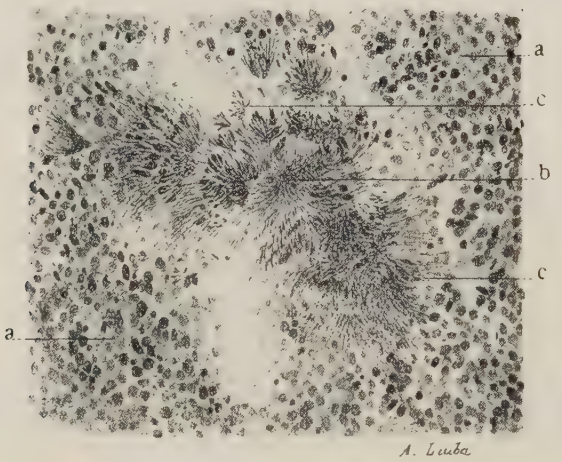
(1) RIBBERT — Der Untergang Schimmelpilze in Körper - Bonn 1887.

(2) — loco citato.

(3) RÉNON — Recherches sur le premier stade de l'infect. dans l'asp. expér. - Soc. de Biol. 25 luglio 1896.

celiali può aumentare tanto da giungere alla fusione purulenta del nodulo.

In certi casi il nodulo è rappresentato unicamente da una cellula gigante nel cui protoplasma è contenuta una ramificazione di micelio talvolta vivente e ben colorabile, talvolta alterata nella sua struttura, moniliforme, scolorata e quasi come digerita.



Aspergillosi sperimentale — Forme actinomicosimili dell'A. f. nel rene del coniglio (da RÉNON).

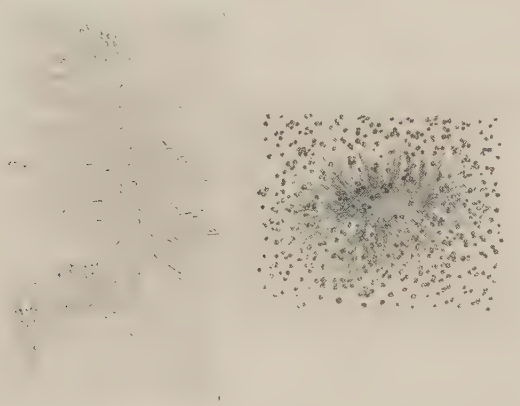
a - Cellule epitelioidi — *b* - Filamenti miceliali — *c* - Formazioni a clava.

Il nodulo generalmente va incontro ad una evoluzione fibrosa, vero processo di cicatrizzazione: il centro non è allora rappresentato che da un ammasso informe di aspetto caseoso nel quale raramente è ancora possibile metter in evidenza residui di ife. Attorno, una fitta barriera di connettivo limita nettamente la zona infetta dalla parte sana; successivamente, riassorbito e svuotato all'esterno il materiale necrobiotico, il connettivo cicatriziale determina la scomparsa del nodulo con la sostituzione di vere cicatrici.

Talvolta negli organi di animali morti per inoculazioni di A. fumig. si possono osservare formazioni tutt' affatto simili alle rosette actinomicotiche.

Lichtheim fu il primo a notarle, Laulanié (1) le trovò nel polmone del coniglio sia nell' interno degli alveoli sia nello spessore delle cellule giganti; Ribbert, Rénon, Lucet ebbero lo stesso reperto.

Quale è il significato di queste formazioni? Esse possono esser riscontrate all' inizio o nel decorso dell' infezione. All' inizio si osservano anche quando le reazioni istologiche



Forme actinomicosimili dell'A. f. (da Saxer).

non sono molto considerevoli, mentre più tardi esse accompagnano sempre alterazioni molto profonde. Per Rénon sarebbero, d' accordo con Lichtheim, « des productions avortées » indice della difesa estrema dell' organismo e della vitalità meno grande del fungo (2).

Abbiamo già visto nella parte generale come le forme a rosetta, actinomicosimili, non siano per nulla affatto esclusive di una specie; e come si possa ritenere che esse siano forme di resistenza del parassita le quali non compaiono se

---

(1) LAULANIÉ — Sur quelq. affect. parasit. du poumon et leur rap. avec la tub. - Arch. de Physiol. 1884 p. 516.

(2) RÉNON — Du processus de curabilité dans la tuberc. aspergillaire - Soc. de Biol. 16 marzo 1895.

non in presenza di elementi destinati a distruggere il fungo, che reagisce proteggendo le sue cellule con un aumento di spessore delle sue pareti.

Tossine.

Kotliar (1) con filtrati di colture, sterilizzati alla candela o in autoclave, iniettati negli animali non ottenne nessun risultato; ma Lucet (2) che ne riprese le esperienze constatò che un' iniezione endovenosa di una coltura di A. f. su mosto di birra vecchia di 2 mesi e filtrata su porcellana, provocava nel coniglio un aumento di temperatura di un grado e mezzo. Identico risultato ottenne con filtrati di colture su liquido di Raulin, ma gli animali non morirono. Rénon non ebbe nessun risultato nelle sue ricerche sul piccione e nega recisamente l' esistenza di endo e di esotossine, ma Ceni e Besta (3) studiando quali rapporti possano intercedere fra l'A. fumigatus e flavescens e la pellagra, dimostrarono che le spore di questi funghi contengono una tossina che iniettata nell' animale, determina in questo gli stessi sintomi che l' iniezione delle spore stesse: da colture pure, molto ricche di spore, essi preparavano estratti alcoolici od eterei ottenendone per evaporazione un corpo grasso, di consistenza cerea, giallo sporco, di odore aromatico particolare. La parte solubile in acqua di questo residuo conterrebbe, per gli AA. la tossina. Il coniglio ed il cane specialmente si mostrarono sensibilissimi a queste tossine, le cavie invece molto refrattarie. La tossina attacca esclusivamente il sistema nervoso e muscolare. Già qualche minuto dopo l' iniezione Ceni e Besta constatarono esagerazione dei riflessi, tremori e contratture che interessano da principio certi gruppi muscolari e

---

(1) KOTLIAR — Contrib. à l' étude de la pseudotub. asperg. - Ann. Inst. Past. pag. 479.

(2) LUCET — Etude clin. et expér. sur l'A. f. - Bull. Soc. centr. Med. Veter 30 giugno 1894 e 30 agosto 1896.

(3) C. CENI e C. BESTA — Ueber die Toxine v. A. f. und A. flav. und deren Beziehung zur Pellagra - Ctrlbl. f. Allg. Path. u. Pathol. Anat. TXIII N. 23-27 dic. 1902 pag. 930.

poi si generalizzano. Il tremore si accompagnava a rigidità che intralciava i movimenti dell'animale e finiva per rendergli impossibile ogni movimento: si poteva far assumere all'animale qualunque posizione senza che tentasse di resistere. Dalla bocca notarono sfuggita di liquido sanguinolento, respirazione frequente, acceleramento dei battiti cardiaci.

Questi fatti generalmente duravano 2-8 minuti, dopo di che l'animale cadeva di lato, con contratture in differenti parti del corpo, apnea per qualche tempo, perdite di feci ed urine. Questi accessi erano interrotti da periodi di calma relativa; talvolta andavano aggravandosi determinando la morte dell'animale in 4-8 ore, talvolta invece esso tornava allo stato normale.

Tutti questi sintomi erano più imponenti se trattavasi di tossina dell' A. flavescens, meno accentuati per l' A. fumigatus.

Otto (1) confermò in sostanza le osservazioni di Ceni e Besta ottenendo estratti tossici dal trattamento con alcool di ceppi italiani d' A. fumig., che non poterono esser forniti da ceppi germanici. I conigli e le cavie, in seguito a ingestione o inoculazione endoperitoneale presentarono disturbi nervosi, atassia, retropulsione, convulsioni cloniche e toniche seguite spesso da morte.

La tossina dell' A. f. si produce specialmente nelle colture in liquidi contenenti peptone e un idrato di carbonio come glucosio, saccarosio, maltosio, destrina (Bodin e Gautier (2)); alla stufa a 30° il liquido di coltura diviene tossico dal 12° giorno circa; racchiude allora una tossina termoresistente perchè a questi AA. non parve distrutta che dopo passaggio in autoclave a 120° per 30′ e un riscaldamento prolungato per 45′ al disopra di 90° la attenuò notevolmente. Bodin e Gautier studiarono particolarmente gli effetti della

---

(1) M. OTTO – Ueb. Giftwirk. einiger Stamme v. A. f. u. P. glauc. ecc. - Zeitschr. f. Klin. Med. 1906 f. 2, 3, 4.

(2) E. BODIN et L. GAUTIER — Note sur une toxine prod. par l' A. f. - Ann. Inst. Past. t. XX Marzo 1906 pag. 209.

tossina sugli animali — effetti che si fanno sentire sui centri nervosi in 1-30', a seconda della via di inoculazione, endovenosa o sottocutanea, sotto forma di fenomeni convulsivi tetanici e paralitici che possono provocare, a dosi sufficienti, la morte dell'animale. Il coniglio e il cane risultarono, nei loro esperimenti, molto sensibili e soccombettero all'inoculazione di 5 cc. di liquido di coltura di 15 giorni pro Kg. di animale. La cavia, più resistente, richiese una dose mortale di 20 cc. pro Kg.; il gatto, il ràtto, il topolino, pur essendo recettivi, lo furono ancor meno della cavia.

L'interesse delle esperienze di Bodin e Gautier è ancor maggiore in quanto dimostrano che due specie di animali notevolmente resistenti all'inoculazione di spore d'A. f. — il cane ed il gatto — sono sensibili alla tossina; inoltre che il piccione, molto sensibile alle spore, si mostra molto resistente alla tossina delle colture poichè sopporta senza accidenti 6 volte la dose mortale pel coniglio. Quest'ultimo fatto ci dà ragione dei risultati negativi di Rénon che limitò le sue esperienze al piccione.

Roger (1) poi, triturando colture d'A. f. e sottoponendole in seguito a centrifugazione, vide che il coniglio al quale era stata iniettata l'« aspergillina superiore » non presentò nessun disturbo, mentre quello iniettato con « l'aspergillina inferiore » fu colpito da paraplegia.

Che le spore d'A. f. contengano delle sostanze esercitanti una azione chemiotattica negativa sui leucociti, è quanto cercò di dimostrare Sauton (2): le spore d'A. niger sono affatto innocue pel piccione, ma se si rivestono con un estratto cloroformico di spore d'A. fumigatus (estratto per sè stesso non tossico pel piccione) esse acquistano la proprietà di germinare nell'organismo ed il micelio si sviluppa regolarmente determinando le lesioni tipiche dell'aspergillosi, e la morte dell'animale.

---

(1) H. ROGER — Les endotoxines microbiennes - C. R. Soc. de Biol. luglio 1909 pag. 161.

(2) B. SAUTON — Germination in vivo des spores d'A. niger et d'A. f. - C. R. Acad. Sciences 12 giugno 1911.

Bodin in collaborazione con Lenormand (1) tornando sul lavoro antecedente, giungono alle stesse conclusioni con esperienze nuove e confermano in sostanza le ricerche di Ceni e Besta, però non constatano variazioni del potere tossico a seconda delle stagioni, mentre questi ultimi avevano visto questo potere tossico sparire nell'inverno. Ricercarono anche la natura di questo veleno, e per la sua debole solubilità nell'acqua, la solubilità molto grande nell'alcool, etere, solfuro di carbonio, cloroformio, benzina, per la sua resistenza al calore, per l'assenza delle reazioni degli alcaloidi, pensarono si potesse trattare di una sostanza lipoide.

Lasciando impregiudicata una questione tanto interessante, oggidì tendiamo a tenerci in una via di mezzo, e possiamo accettare l'opinione di Macé (2) che in base a dati sperimentali accuratamente raccolti, pensa esistano due fattori che rendono ragione dell'azione dell'A. f.: un corpo solido, le ife, che producono un microtrauma locale ed agiscono da corpo estraneo, ed in queste una sostanza tossica la quale ci spiega una parte delle alterazioni locali ed i disturbi generali.

Sull'influenza dei sali metallici nello sviluppo dell'A. f. già dissi nella parte generale nè più vi insisterò.

Etiologia.

Abbiamo già visto come le spore d'A. f. siano diffusissime in natura e si trovino specialmente abbondanti sulle piante da strame e sui cereali in genere.

Il micete vegeta sulle piante di cereali e sulle erbe da foraggi e vi vegeta tanto meglio quanto più la temperatura è calda e l'aria è umida, ciò che ci spiega la minor rarità dell'affezione negli estati caldi e umidi. Le manovre del raccolto non bastano ad allontanare dalla paglia, dai grani, dal

---

(1) E. BODIN et C. LENORMAND — Recherches sur les poisons produits par l'A. f. - Ann. Instit. Pasteur 1912 pag. 371.

(2) CH. MACÉ — Etude sur les mycoses expérimentales - Tesi di Parigi 1903 ed Arch. de Parasitol. t. VII, 20 agosto 1903 pag. 313.

fieno, le spore che vi aderiscono e che conservano a lungo la propria virulenza; esse penetrando nell'organismo, specialmente con l'aria inspirata, vi determinano l'infezione ed è facile comprendere come nell'uomo e negli animali il polmone ne sia più facilmente colpito. Si discusse a lungo se le spore possano giungere fin nei bronchi o anche nel parenchima polmonare. Gia Hildebrandt (1) aveva potuto constatare che le spore inalate attraversano facilmente lo strato epiteliale degli alveoli e sono assorbite dai macrofagi fissi (Staubzellen), prima reazione organica, che termina con la formazione di noduli isolati o confluenti. Ballin (2) dimostrò che le spore d'A. f. nella cavia possono giungere per inalazione fino negli alveoli e consecutivamente possono svilupparsi nelle pareti alveolari, nel tessuto delle quali sono penetrate.

Gli erbivori domestici con gli atti necessari alla presa e alla masticazione del cibo sollevano la polvere della biada, del fieno, della paglia e respirando la inalano; gli uccelli beccando i grani possono ugualmente introdurre nelle proprie vie aeree delle spore del micete che si trovano alla superficie dei grani stessi che servono al loro nutrimento. Si comprende di leggeri che tanto maggiore sarà il pericolo d'infezione quando il pabulum sia deteriorato.

L'uomo presenta all'infezione una resistenza superiore a quella degli altri mammiferi che pure ne possono esser colpiti (bovini ed equini), essendo anche relativamente meno frequenti per esso le occasioni di inalare le polveri sollevate dal maneggio dei foraggi o dei cereali. Ciononostante i casi di aspergillosi polmonare primitiva umana finora descritti appartengono tutti ad individui che direttamente o indirettamente maneggiarono foraggi, grani e farine o comunque furono in contatto con polveri vegetali inquinate dall'A. f., così che la malattia assume un carattere particolarmente professionale.

---

(1) HILDEBRANDT — Exper Untersuch Ueber des Eindrigen pathog. Microorganismen v. den Luftwegen u. der Lungen - Diss. Königsberg 1888.

(2) BALLIN — Das Schicksal inhalierter Schimmelpilzsporen — Zeitschr. f. Hyg. 22 agosto 1908 pag. 479.

Dieulafoy, Chantemesse e Widal, come abbiamo detto, descrissero l'aspergillomicosi polmonare degli ingozzatori di piccioni (gaveurs de pigeons). Questi individui che esercitano una professione tanto poco comune, abbastanza numerosi una volta specialmente in Francia, ora sono assai scarsi per la maggior rapidità del traffico e per i perfezionamenti dei mezzi di trasporto (carri refrigeranti che permettono di spedire in buone condizioni nei centri di mercato gli animali uccisi). Il compito di questi individui consiste nel riempirsi la bocca con una miscela in parti uguali d'acqua, di grani di veccia, di grani di miglio, e, preso un piccione ed apertogli il becco, spingervi dentro tanto alimento quanto l'animale può riceverne. La manovra richiede, agli individui pratici, uno o due secondi per ogni piccione, così che ogni ingozzatore può ingozzare da 4 a 6 mila piccioni nella giornata. Si può dunque ammettere che l'uomo possa esser contaminato o dalle spore di A. f. aderenti al grano o dal piccione ammalato di aspergillosi delle prime vie respiratorie e specialmente — reperto non infrequente — del pavimento buccale.

Rénon descrisse anche l'aspergillomicosi in un'altra categoria di operai: i lavoratori di capelli. Costoro acquistano dai cenciaioli i capelli che questi trovano fra le immondizie e li districano classificandoli per lunghezza, colore, grossezza, per rivenderli in seguito. Se il capello è secco, la lavorazione si fa direttamente, ma se i capelli sono grassi, per sgrassarli ed evitare che si rompano, vengono ricoperti di farina (di segale, generalmente) ciò che facilita l'operazione e rende il capello più bello. Da tutte queste manovre si sviluppa una quantità di polvere considerevole la maggior parte della quale è dovuta alla farina, e quando essa contenga spore di A. (Rénon ne dimostrò chiaramente la presenza) il contagio avviene facilmente. (Il capello quand'anche venga raccolto fra l'immondizia, ben difficilmente contiene spore d'A. fumig.).

Un fatto sul quale i lavoratori di capelli stessi richiamano l'attenzione è l'irrespirabilità dell'aria del loro « atelier » che rende impossibile l'allevamento degli animali nelle loro case: gli uccelli muoiono in 15 giorni — 3 settimane, dopo aver avuto tosse e dimagrimento rapido; i cani muoiono in capo a 2-3 mesi.

Arkle e Hinds (1) descrissero un caso di aspergillosi polmonare primitiva in un contadino che aveva vagliato molto grano e Solmersitz riferì di una servente di casa colonica che aveva l'abitudine di masticare i grani e che ammalò di aspergillosi. Galdi (2) recentemente descrisse un caso d'aspergillomicosi polmonare in una bambina di sei anni, figlia di un falegname che fu spesso trovata nella bottega paterna con la bocca ripiena di segatura.

Citerò appena Leber e Fuchs che descrissero cheratiti aspergillari l'uno in un battitore d'avena, l'altro in un mugnaio.

Benchè finora non ne siano stati descritti casi, è possibile che l'infezione aspergillare colpisca anche individui che non hanno nessun contatto diretto con polveri vegetali; Rénon infatti potè dimostrare la presenza di spore d'A. fumigatus allo stato saprofitico nella saliva e nel muco nasale di parecchi individui sani presi a caso (3). Ma perchè l'aspergillosi si sviluppi nell'organismo umano è necessario esistano nell'individuo condizioni speciali generali, decadimento organico e in genere tutte quelle condizioni che portano a una diminuita resistenza dell'organismo verso tutte le infezioni. Nel caso di Colla (4) una giovane sarta diabetica ammalò di aspergillosi polmonare. Questo caso sebbene da qualcuno, come il Mattirolo (5), possa venir considerato come un caso di aspergillosi primitiva, da altri invece, e forse a maggior ragione, come il Ramond (6) il Galdi (l. c.), è considerato come secondaria; così è secondaria l'infezione aspergillare che si impianta sopra una malattia antecedente dell'apparto respiratorio, bronchite cronica, tubercolosi polmonare ecc.

---

(1) ARKLE & HINDS — Pneumomycosis - Pathol. Soc. of London - 9 maggio 1896.

(2) F. GALDI — Pneumomicosi aspergillina - Riforma medica, N. 1, 1921.

(3) RÉNON — Rech. des spores d'A. f. dans le mucus nasal ecc. - C. R. Soc. Biol.

(4) COLLA — Clinica medica italiana N. 8, 1899.

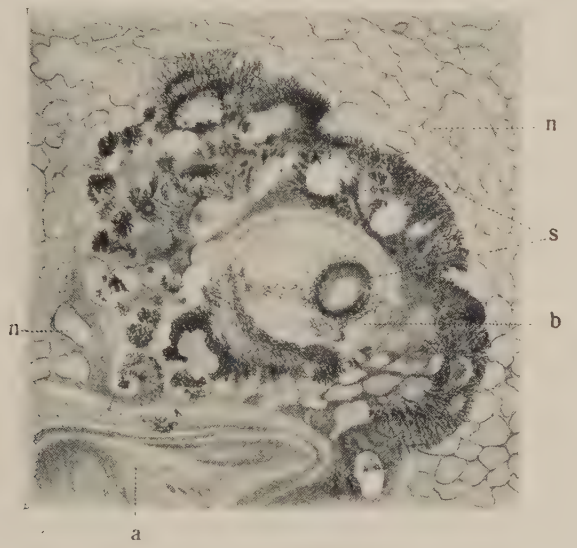
(5) G. MATTIROLO — in « Aspergillosi » nel tratt. Brouardel-Gilbert - Vol. IV.

(6) RAMOND — Les mycoses - Trattato di patol. med. Sergent Ribadeau-Dumas-Maloine Edit.

Recentemente E. Fr. Müller (1) ne pubblicava un caso manifestatosi durante un'influenza.

Anatomia patologica.

Lesioni aspergillari possono trovarsi in quasi tutti i tessuti ed organi, ma la sede di gran lunga più frequente è l'ap-



Aspergillosi bronco polmonare umana [da Saxer].

a - arteria necrotica e trombosata — *s* - filamenti miceliali — *b* - bronco necrosato *n* - parenchima polmonare necrotico.

parato respiratorio ; più precisamente colpisce i bronchi, ed il tessuto polmonare.

Le lesioni, in tutto simili a quelle osservate negli animali, sono sempre del tipo nodulare ed assomigliano straordinariamente macroscopicamente e microscopicamente a quelle della tubercolosi. I noduli, talvolta disseminati nei due polmoni,

---

(1) E. FR. MÜLLER — Münchener Med. Woch. 1920, N. 22.

talvolta localizzati ad un apice, formano dei focolai arrotondati, biancastri, la cui grandezza varia da una capocchia di spillo ad una nocciuola; nel centro dei più grandi talvolta si possono distinguere dei bronchi dilatati o delle piccole caverne (Saxer) (1).

Attorno ad ogni focolaio è visibile quasi costantemente una zona più o meno estesa di tessuto polmonare iperemico che forma un alone rossastro. I noduli talvolta rimangono isolati, talvolta confluiscono per costituire un' infiltrazione diffondentesi a propaggini. I focolai possono evolvere verso la caseificazione con produzione di caverne, o verso la trasformazione fibrosa. L' evoluzione verso la sclerosi è particolarmente frequente nell' uomo; essa conduce alla guarigione con cicatrizzazione di piccole caverne il cui centro rammollito, contenente il parassita, fu eliminato con l'espettorato. Questo processo sclerosante favorevole, che può essere anche sovrabbondante, persiste anche in caso di inquinamento secondario dei focolai da parte del bacillo di Koch.

Microscopicamente il focolaio aspergillare assomiglia molto da vicino al tubercolo: esso è ben distinto dal parenchima polmonare. Al centro si trova una massa di filamenti miceliali, intrecciati, che infiltrano le cavità e le pareti alveolari e che talvolta possono assumere la forma di rosetta actinomicotica. Attorno ad essi, elementi polmonari, leucociti in via di distruzione, poi a strati concentrici, alcune cellule giganti, cellule epitelioidi e cellule a tipo embrionario. I vasi di regola sono trombizzati e talvolta invasi dal micelio. La zona di parenchima polmonare circostante al focolaio presenta il reperto di una pneumonite rossa: emorragia negli alveoli e nel tessuto interstiziale, leucociti ed una fitta rete di fibrina.

Il Rénon designa il reperto anatomo-patologico or ora riferito e che è il più comunemente osservabile nei casi — rari — di aspergillosi polmonare primitiva che giungono al tavolo anatomico, col nome di « forma abortiva » e descrive in contrapposto a questa una « forma infiammatoria » in cui

---

(1) FR. SAXER — Pneumonomycosis aspergillina - Jena, Fischer 1900.

l' evoluzione del parassita avviene rapidamente senza che nulla ne ostacoli lo sviluppo e le lesioni infiammatorie sono considerevoli. Due casi darebbero ragione di questa distinzione: quello di Weichselbaum e quello di Arkle e Hinds. In essi alla sezione dei polmoni si osservarono tratti più o meno ampî di parenchima ridotti alla struttura di un favo di api, costituiti cioè da tante piccole cavità piene di micelio di Aspergillus in via di evoluzione: le pareti alveolari erano infiltrate, ispessite, distese e solo alla periferia dei focolai furono trovati vestigi del tessuto polmonare. Nel caso di Arkle e Hinds coesisteva enfisema polmonare e sinfisi pleurica. È anzi da chiedersi se in quest' ultimo reperto la sinfisi pleurica non abbia favorito l' impianto della forma aspergillare; che, se così fosse, potrebbe in certo qual modo considerarsi come forma secondaria; non solo, ma anche se la sinfisi stessa non possa aver determinato il particolare decorso dell' infezione e la fisionomia speciale del reperto anatomo-patologico.

Rénon considera anche una terza forma; forma complicata da bacillosi, che egli desume da due reperti autoptici, l' uno di Wheaton (1), l' altro di Rénon e Sergent (2): nel primo accanto a lesioni chiaramente aspergillari (verosimilmente da A. fumigatus) si trovarono alcuni tubercoli nel polmone e nei gangli mesenterici, nel secondo si trovarono fatti di sclerosi polmonare estesissimi e qualche residuo di focolaio imfiammatorio, senza però nè bacilli di Koch nè filamenti miceliali. Poichè il paziente in vita presentò un reperto positivo per i bacilli di Koch, Rénon pensa che le lesioni aspergillari siano state primitive e secondariamente i focolai siano stati inquinati dai bacilli della tubercolosi; successivamente questi sarebbero scomparsi per l' evoluzione sclerosante delle lesioni aspergillari. Le considerazioni di Rénon non sono irrefutabili: appare molto più verosimile che nei casi riportati si tratti nell' uno di una forma aspergillare

---

(1) WHEATON — Tubercolosis with Asp. niger simulating Actinomycosis - Pathol. Soc. of London 20 maggio 1890.

(2) RÈNON et SERGENT — Lésions pulm. chez un gaveur de pigeons - Soc. de Biol. 27 aprile 1895.

impiantatasi in un polmone già leso per tubercolosi, nell'altro di una forma aspergillare primitiva successivamente complicata da tubercolosi.

Questi reperti ci portano a parlare dell'*aspergillosi secondaria*.

Essa è quasi sempre un reperto accidentale d'autopsia. Sulle lesioni caratteristiche della bronco pneumopatia primitiva (bronchite cronica, bronchiectasie, tubercolosi polmonare cavitaria, focolai di infarto polmonare, ascessi polmonari) si possono trovare ciuffi verdastri e brunastri nei quali si riconosce al microscopio il micelio o le spore di Aspergillo e le colture permettono l'identificazione del parassita. Anche in questi casi possono trovarsi qua e là dei focolai aspergillari più o meno estesi; in tutto eguali a quelli dell'aspergillosi primitiva.

Sintomatologia.

L'aspergillosi secondaria polmonare non ha, per così dire, storia clinica.

La sua comparsa è tardiva e i suoi segni sono sempre mascherati da quelli della malattia primitiva sulla quale si è impiantata (tub. polmonare, carcinoma, infarto, ascesso, ecc.). È generalmente un'affezione terminale che preannunzia l'esito letale a breve scadenza. Solo l'esame dell'espettorato rivela l'esistenza del parassita.

Quando l'aspergillosi è primitiva, nella grande maggioranza dei casi, l'evoluzione clinica rassomiglia completamente a quella della tubercolosi polmonare.

L'inizio può esser segnato da tosse secca e stizzosa, leggero senso di ambascia respiratoria. e spesso, senz'altro sintomo, da una o più emottisi lievi od abbondanti (Dieulafoy, Chantemesse e Widal, Potain). Nello stesso tempo può esserci febbre, di solito modica; perdita delle forze, dimagrimento. Più tardi la tosse, che è costante, viene accompagnata da espettorazione spumosa e chiara poi purulenta, verdastra, e gli sputi possono anche presentarsi striati di sangue. Lo stato generale del paziente decade, esso si affatica facilmente, la

febbre, vespertina, può raggiungere i 38,5 con o senza sudori notturni.

Il reperto obbiettivo toracico corrisponde a quello delle lesioni tubercolari iniziali: aumento del fremito vocale tattile, suono di percussione o timpanico o anche ipofonetico, respiro diminuito quantitativamente, aspro, talora soffiante, con espirazione prolungata, con rantoli di vario volume, più o meno risonanti, sibili. Possono coesistere anche fatti pleurici e la pleurite può essere secca o anche comparire versamento: in tal caso la sintomatologia varia, e se il versamento è di notevole entità, può mascherare completamente il reperto polmonare. In alcuni casi la bronchite è il fatto sintomatologicamente più importante: la tosse è incessante, con senso di soffocazione, specialmente durante le ore notturne e può determinare delle vere crisi di pseudo-asma (Rénon).

Si possono allora mettere in evidenza abbassamento dei margini polmonari con ipersonorità alla percussione, rantoli umidi e russanti, sibilanti e sottocrepitanti (rumore di tempesta): si ha insomma tutto il quadro della bronchite capillare. Altre volte l'affezione decorre con il quadro di una bronchite pseudomembranosa (Obici (1), Rénon e Devillers (2)): gli ammalati emettono sotto accessi di soffocazione delle false membrane verdastre costituite da un fitto intreccio di micelio e di spore rivestito da un essudato di aspetto granuloso.

Quanto alla sede delle lesioni, debbo dire che la maggior parte degli autori ritiene che siano gli apici quelli più frequentemente colpiti. Occorre però tener presente che talvolta le lesioni possono insediarsi nella regione peri-ilare, ed allora la sintomatologia diviene assai scarsa: la profondità del focolaio che è ricoperto da notevole spessore di tessuto polmonare normale o quasi, può dare come segno obbiettivo solo diminuzione di respiro in qualche zona dell'ambito polmonare, e qualche rantolo crepitante lontano; il segno obbiettivo di maggior valore sarà dato dall'espettorato ematico-pu-

---

(1) OBICI — Ueber die pathog. Eigenschaft. der A. f. - Zieglers Beiträge 1898, Band XXIII.

(2) RÉNON et DEVILLERS — Bronchite membran. chron. aspergillaire primit. - Soc. Med. des Hôpit. 1 dic. 1899.

rulento, nummulare, che all'esame microscopico e colturale svelerà l'esistenza del parassita.

Se i focolai aspergillari si rammolliscono e si trasformano in focolai caseosi quando si svuotano in un bronco dànno luogo alla formazione di una caverna.

Se tali caverne sono accessibili all' esame plessico ed ascoltatorio noi potremo rilevare tutti i sintomi abituali delle caverne tubercolari, sui quali non insisterò.

Solo aggiungerò che l' esame radiologico ci confermerà l' esistenza di una lesione polmonare più o meno estesa ma non potrà illuminarci di più, non avendo l' aspergillomicosi polmonare nessun reperto radiologico caratteristico che la distingua dalla tubercolosi.

All' infuori del polmone tutti gli altri organi non appaiono invasi dalla malattia, ed è eccezionale il caso descritto da Ernst (1) in cui una bronchite aspergillare fu il punto di partenza di una lesione renale della stessa natura.

L'affezione non ha nell' uomo il *decorso* fatalmente progressivo che si riscontra negli animali: l' evoluzione è lenta e spesso — carattere importante — interrotta da remissioni temporanee seguite da aggravamenti passeggeri: dopo un considerevole dimagrimento gli ammalati possono riprendere il loro buono stato di nutrizione e solo la persistenza dei segni fisici ascoltatorî permette di riconoscerli ammalati.

Baccarani (2) descrisse una forma acuta di aspergillosi polmonare che condusse alla morte in capo a due mesi due sorelle, sarte, con sintomatologia tifosa.

I casi di Baccarani sono tanto più interessanti in quanto che dimostrano che l' infezione può assumere il carattere di una piccola epidemia famigliare (ammalò anche un fratello delle ammalate, ma con una cura energica istituita in tempo, migliorò) e può insorgere in individui che non hanno alcun diretto rapporto con polveri vegetali.

---

(1) ERNST — Ueb. eine Nierenmycose ecc. Virchow's Archiv. 1894, pag. 486.

(2) U. BACCARANI — Aspergillosi polmonare acuta primitiva - Gazz. osped. e Cliniche, N. 51, 1906.

B. ERNESTA di 36 anni, da Pavia, sarta, entra nell' Istituto il 5 Marzo 1919.

Il gentilizio dell' ammalata non presenta nulla di interessante.

Nacque a termine e trascorse normalmente la sua infanzia; dai dodici anni in poi lavorò come sarta, maneggiando molto spesso vestiti vecchi.

Sposa a 21 anni, dal matrimonio nacque una bambina, robusta, vivente.

Della vita patologica precedente dell' a. ci consta solo aver essa sofferto di un' infezione tifosa a 15 anni di età, di cui però guarì completamente.

L' inizio della forma attuale è fatto risalire dall' a. al maggio 1916 in cui, dopo un periodo di lavoro intenso nel quale ebbe a rimodernare parecchi abiti vecchi, notò, nei giorni precedenti alle mestruazioni, dolore sordo all' emitorace sinistro, ora posteriormente verso l' apice della scapola, ora sotto l' ascella, ora nella fossa sopraspinosa; il dolore non si modificava coi colpi di tosse nè col cambiamento di posizione. Contemporaneamente aveva espettorato muco-purulento striato di sangue; talvolta lo sputo era di color ruggine o nerastro. Comparse le mestruazioni il sangue scomparve dallo sputo, ma rimasero i dolori toracici. Nei successivi periodi mestruali, prima dei mestrui tornarono gli sputi ematici.

Tale stato di cose continuò per un anno circa; in seguito a cura climatica e di riposo dal lavoro, per due anni circa, l' a. stette discretamente bene, quantunque risentisse tratto tratto qualche dolore all' emitorace sinistro.

Verso la fine di gennaio 1919 si ripresentarono tutti i fenomeni già ricordati con maggior violenza, e gli sputi ematici continuarono, anche all' infuori dei periodi mestruali, tutti i giorni, un pò più abbondanti al mattino, accompagnati da modico stimolo alla tosse. Fu visitata da un medico che diagnosticò una pleurite sinistra e le applicò dei vescicatorii.

All' entrata nell' Istituto la ammalata soggettivamente accusava un dolore sordo di intensità varia, in corrispondenza dell' apice della scapola sin. che si irradiava talvolta al braccio sinistro nella sua faccia interna: non si esacerbava coi movimenti respiratorii. La tosse era modica, l' appetito valido, la digestione buona. Non ebbe mai febbre.

I dati dell' esame obbiettivo che ci interessano, riassunti brevemente, sono:

Costituzione generale buona, con sviluppo scheletrico regolare, masse muscolari bene sviluppate, toniche; pannicolo adiposo abbondante. Cute e mucose visibili rosee, non pleiadi ghiandolari nè reti venose superficiali.

Nulla di anormale si rileva all' esame del capo e del collo.

Apici — Nulla di notevole all' ispezione. Fremito vocale tattile lievemente accentuato a sinistra. I limiti dei due apici decorrono simmetricamente ed appaiono di altezza normale, bilateralmente. Suono di percussione lievemente timpanico a sinistra specialmente nella fossa sopraspinosa; chiaro polmonare a destra. Il respiro è piuttosto scarso, indeterminato, a sinistra nella fossa sopraspinosa e sottoclaveare; talvolta e specialmente al mattino, sono udibili pure finissimi crepitii, mobili. A sinistra il respiro è quantitativamente e qualitativamente normale.

Torace — Ben conformato, ampio. Il f. v. t. è lievemente accentuato nella fossa del Mohrenheim e nel II° spazio intercostale sinistri, ed alla base pure a sinistra; normale su tutto il rimanente dell' ambito polmonare. I margini dei polmoni sono in sede normale e godono di una bella mobilità. Il suono di percussione è lievemente timpanico nel I° e II° spazio intercostali a sinistra sull' emiclaveare, nella regione infrascapolare ed alla base pure a sinistra; chiaro polmonare sul rimanente dell' ambito polmonare. All' ascoltazione nelle regioni sopra indicate il respiro è scarso, indeterminato: a livello dell' apice della scapola sull' ascellare posteriore sinistra è pure udibile, non però costantemente ma solo all' acme delle profonde inspirazioni, uno sfregamento pleurico, superficiale. Sotto i colpi di tosse, specialmente nella regione infrascapolare, si può avvertire qualche rantolo crepitante, poco mobile, non risonante, lontano. Sul rimanente dell' ambito polmonare il respiro è normale.

Nessun altro dato che si scosti dalla norma è rilevabile a carico degli altri organi od apparati.

Gli sputi scarsi, mucopurulenti, commisti a sangue, nummulari, lasciano scorgere all' esame microscopico, numerosi corpuscoli del pus, emazie in gran parte alterate, numerosi bacteri e cocchi. Scarse fibre elastiche presenti, assenti costantemente i bacilli di Koch.

L' esame del sangue diede: Emoglobina (Fleischl) 82 per cento, globuli rossi 4.040.000 globuli bianchi; 11.200 la formola leucocitaria era normale.

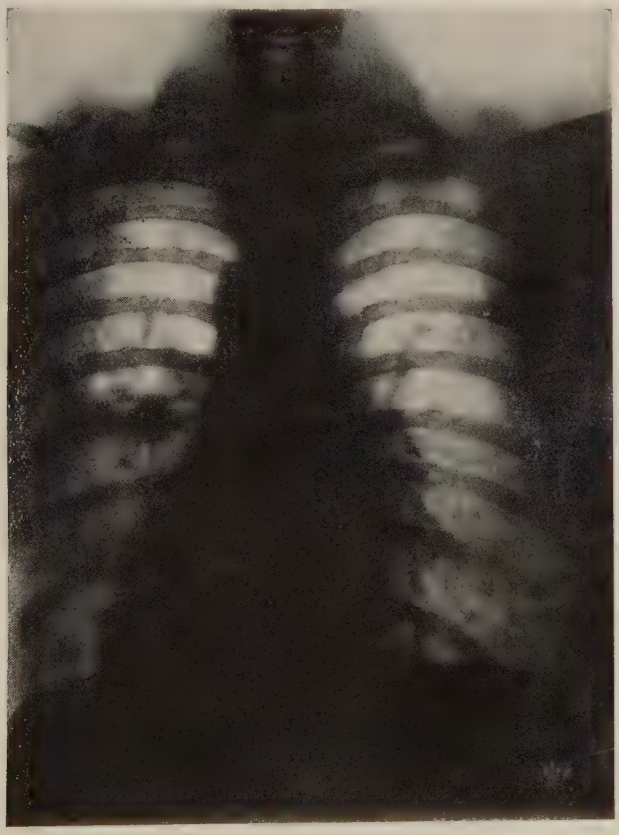
Normali pure le urine.

Cutireazione alla tubercolina negativa, e risultarono pure negative le inoculazioni degli sputi nelle cavie.

I dati raccolti ci permettono di addivenire ad una diagnosi di sede e di estensione del processo abbastanza precisa: un focolaio profondo centrale, non molto esteso, che certamente interessa il grosso bronco che si distribuisce al lobo inferiore. In questo esistono in fatto segni di ispessimento del parenchima polmonare — o da iperemia passiva o per atelettasia o per diffusione del processo nelle parti declivi — ed è probabile che tutti e tre questi fattori vi concorrano per il risentimento pleurico facilmente constatabile.

Verosimilmente i fatti apicali sono imputabili a stasi e ad atelettasia.

L' esame radiologico mostrò l' esistenza a sinistra nella regione juxta-ilare di un' ombra di notevole intensità, rotondeggiante, del volume di una grossa noce, a limiti discretamente netti; tale zona appariva mobile nei movimenti respiratori. Attorno a questa ombra erano pure visibili, benchè molto meno nettamente, altre zone assai più piccole e meno opa-



(*Caso B. Ernesta*) - Radiosc. del torace.

che. La base sinistra del polmone era pure sede di un lieve opacamento diffuso. A destra esistevano fatti ilari di lieve entità.

Quanto alla diagnosi di natura ci si trovava di fronte, per la presenza nell' espettorato di sangue, di fibre elastiche, per l' aspetto stesso degli sputi ad un processo con tendenza alla distruzione del parenchima polmonare; ma, scartata l' ipotesi di lesione tubercolare per la completa e

costante assenza di bacilli di Koch nell'espettorato, per la negatività dell'inoculazione in cavie, per la negatività della cutireazione alla tubercolina, l'apiressia costante, lo stato generale ottimo, rimaneva da prendere in considerazione l'ipotesi di forma neoplastica, luetica, micotica.

Contro l'ipotesi di un tumore del polmone deponevano l'età (in parte) dell'ammalata, l' antichità delle lesioni con conservazione di un ottimo stato generale, il decorso delle lesioni stesse che avevano avuto per lungo lasso di tempo un periodo di apparente completa regressione, il reperto microscopico dell'espettorato che non permise mai di rilevare cellule atipiche; da ultimo anche il criterio statistico.

Più difficile il poter escludere la natura luetica del processo che, in questo caso, avrebbe dovuto esser una forma terziaria, e precisamente una gomma. La reazione di Wassermann in questa a. risultò debolmente positiva. Devo però far notare come la lesione nel nostro caso iniziò bruscamente, tosto con sputo ematico (mancarono, per quanto si insistesse, dati anamnestici che illuminassero sull' esistenza di lesioni luetiche primarie o secondarie), mentre sappiamo che anche se si tratti di una gomma compaiono prima fenomeni di reazione più o meno diffusa del tessuto polmonare (espettorato siero mucoso-purulento, dispnea, zone di ottusità) e solo dopo, nello stadio di fluidificazione del focolaio compaiono segni cavitari; tutti questi fatti mancarono nel nostro caso che iniziò e decorse col quadro di una lesione molto circoscritta. Il reperto radiologico inoltre si palesò notevolmente diverso dal reperto abbastanza costante nei casi di lesione luetica terziaria polmonare, nei quali, solitamente a destra, l'ombra ilare — e non juxtailare — manda propaggini radiate, spiccate nel parenchima polmonare — e non è nettamente circoscritta.

Inoltre, fatto non meno importante, ci mancò il criterio ab juvantibus poichè un periodo di cura energica arsenobenzolica e poi mercuriale, non portò nessuna modificazione nella sintomatologia.

Si imponeva quindi la ricerca di tutti quei dati che potessero render consistente il sospetto si trattasse di una forma micotica.

All'esame a fresco dell'espettorato potei notare, intimamente commiste coi globuli del pus, numerosissime fibre vegetali e residui di peli di lana variamente tinti. Numerosi leucociti erano carichi di pigmento, nerastro; altri racchiudevano dei corpuscoli sferici di color verdastroscuro, rinfrangenti, di circa 2 μ di diametro. Potei anche notare, e il reperto mi fu confermato in esami successivi, qualche filamento miceliale, di particolare rifrangenza, sottile e continuo, non settato.

L'espettorato, raccolto fresco, in ambiente sterile, previa lavatura accurata del cavo buccale della paziente con soluzione di clorato di potassio, fu seminato su piatte di agar glucosato e in provette di liquido di Raulin, dopo lavatura dei blocchi mucopurulenti-ematici in soluzione fisiologica sterile.

Nei due mezzi culturali ottenni lo sviluppo di una muffa (su agar Sabouraud in capo a 36-40 ore; in liquido di Raulin in capo a 48-54 ore) di colorito all' inizio biancastro vellutato che in brevissimo tempo si coprì di organi di fruttificazione verdastri viranti rapidamente al bruno.

Il fungo fu cortesemente identificato dal Prof. Gino Pollacci per l'Aspergillus fumigatus Fres.

Esso mostrò tutte le caratteristiche proprietà patogene che ho già descritto partitamente e sulle quali non mi dilungherò; ricorderò solo che anche le lesioni anatomo-patologiche, caratteristiche e costanti mi permisero di constatare in esse la presenza del fungo e da esse ottenni retrocolture perfettamente identiche al fungo iniettato.

Stabilita così la diagnosi di micosi primitiva del polmone da Aspergillus fumigatus, e confortata dal reperto colturale ripetutamente positivo, si iniziò la terapia, jodica ed arsenicale somministrando alla paziente dosi progressivamente crescenti di joduro potassico fino a raggiungere la quantità di 2 gr. al giorno, praticando nello stesso tempo una cura arsenicale (Cacodilato) per via ipodermica.

Rapidamente l'espettorato mutò di carattere e divenne più scarso, mucopurulento, non più striato di sangue. In esso la presenza del fungo andò a mano a mano diminuendo fino a scomparire del tutto.

Ciononostante la cura jodica fu per qualche mese ininterrottamente continuata ed alternata con somministrazioni di ipofosfiti.

La paziente ha già da lungo tempo riprese le sue occupazioni, non ebbe più sputi sanguigni nè mucopurulenti, è aumentata di peso e si sente perfettamente bene.

GRANATA A. di anni 29 da Miradolo, contadina.

Anamnesi remota — Nulla di notevole nel gentilizio. Nessun dato di speciale interesse nell' anamnesi della paziente. Sposò a 23 anni ed ebbe tre figli, uno dei quali morì in tenera età per polmonite. Attualmente trovasi nell' ottavo mese di gravidanza.

Anamnesi prossima — Due mesi prima del suo ricovero all' ospedale l' a. fu colta da brividi con rialzi termici specie serotini e da dolore puntorio alla regione dorsale e sottoscapolare sinistra, dolore esacerbantesi con gli atti respiratorii : non aveva tosse nè espettorato. Fu curata con preparati salicilici, che le fecero scomparire la febbre ; in una diecina di giorni potè abbandonare il letto e tornò alle proprie occupazioni ; i dolori però permasero immutati. Un mese circa prima di essere accolta in

Ospedale tornò la febbre con brivido, tosse dapprima secca, in seguito con espettorato che da scarso, schiumoso, siero-mucoso divenne abbondante muco-purulento, di odore disgustoso.

Fu ricoverata nell' Istituto di Patologia Medica il 20 febbraio 1920.

Alla sua entrata l' a. si lamentava di grande prostrazione, la tosse insistente non la lasciava riposare; accusa senso di ambascia respiratoria, dolore all' emitorace sinistro nella regione sottoscapolare, a carattere puntorio, esacerbantesi con gli atti respiratorii. L' espettorato ha odore fetido e le provoca facilmente nausea e talvolta conati di vomito.

L' *esame obbiettivo*, per quanto ci interessa, oltre ad i segni di gravidanza all' inizio dell' 8° mese, ci permette di rilevare che la paziente è donna di costituzione generale robusta, in buono stato di nutrizione generale. È febbricitante e la temperatura oscilla tra 37° e 38,3. Polso 98, ritmico, pieno. Respiro 36. L' esame toracico permette di constatare che l' emitorace sinistro è quasi completamente immobile negli atti respiratorii; il fremito vocale tattile manca a sinistra dall' apice della scapola al basso, mentre in alto è aumentato; a destra è normale. Alla percussione a sinistra alla base del polmone è constatabile una zona di notevole ipofonesi che si prolunga nella regione ascellare, raggiungendo la 4ª costa sull' ascellare media. Nella regione infrascapolare e su tutta la proiezione del lobo superiore sinistro il suono di percussione è timpanico. A destra suono di percussione chiaro polmonare.

All' ascoltazione nella zona di ipofonesi descritta il respiro è bronchiale, metallico, con numerosi rantoli in ed espiratorii a piccole e medie bolle, risonanti, fissi. Sul rimanente del polmone sinistro il respiro scarso, aspro, con espirazione prolungata, con qualche ronco e sibilo. Sul polmone destro il respiro è rinforzato.

Nessun altro reperto di speciale interesse a carico degli altri organi od apparati.

L' espettorato era abbondante, fetido, mucopurulento, striato di sangue; all' esame microscopico numerosissimi cocchi e bacilli sottili del tipo del bacillo di Pfeiffer; cellule rotondeggianti alcune cariche di pigmento, altre contenenti corpiccinoli sferici di circa 2 μ di diametro di colorito brunastro.

Presenti numerose fibre elastiche, sempre assenti i bacilli di Koch.

Normali le urine, nulla di notevole nel sangue tranne una netta leucocitosi eosinofila (4 %).

Fu eseguita una puntura esplorativa nel 9° spazio intercostale sull' ascellare posteriore e si estrasse solo del materiale scarso, fortemente commisto a sangue; esso venne seminato in tubi di Agar Sabouraud ed ottenni lo sviluppo in 48 ore di una muffa verdastra scura, di aspetto fuligginoso, rapidamente virante al bruno.

I caratteri culturali, botanici, e le inoculazioni negli animali da esperimento permisero di identificare l' Aspergillus fumigatus Fres.

L' accertamento specifico del fungo fu eseguito dal Chiarissimo Prof. Gino Pollacci, che mi fu costantemente di valido aiuto ed al quale esprimo qui viva gratitudine.

Del decorso successivo della malattia della paziente, poco mi rimane da riferire: prima che si potesse comunque arginare il processo gangrenoso polmonare si iniziò il travaglio del parto per cui l' ammalata fu trasportata in clinica Ostetrico-ginecologica. Espletato il parto prematuro, la paziente volle tornare presso i suoi e fu dimessa dall' Ospedale il 14 aprile 1920. Seppi in seguito che alcuni giorni dopo il ritorno a casa morì.

Poche osservazioni a commento del caso clinico.

È difficile poter stabilire se l' insorgenza dei primi fatti polmonari siano stati dovuti all' Aspergillus fumigatus o non si sia trattato invece di focolai broncopneumonici di tipo influenzale — eravamo nell' epoca in cui la broncopolmonite infieriva — successivamente inquinati dall' Aspergillus.

Dobbiamo però ricordare che la paziente era contadina e con grande probabilità ospitava nelle sue vie respiratorie l' aspergillo, e se volessimo sostenere l' ipotesi che il primo fatto polmonare sia stato provocato dal virus influenzale, dobbiamo pensare che questo abbia preparato il terreno per il successivo sviluppo dell' Aspergillus, analogamente al caso già ricordato di Müller (V. pag. 129). Ci mancano i dati dell'osservazione diretta delle prime lesioni polmonari insorte nella nostra ammalata, così che il dubbio rimane.

Un fatto è certo: da puntura del polmone ottenni lo sviluppo dell'Aspergillus quando la paziente aveva in atto fatti gangrenosi del parenchima polmonare, fatti, che dai dati anamnestici possiamo ritenere insorti a distanza di circa una ventina di giorni dal primo attacco infiammatorio polmonare, così che ci è lecito pensare che quand' anche la prima lesione sia stata influenzale, successivamente la presenza dell' Aspergillus ne abbia determinato l' andamento gravemente distruttivo; e se pensiamo che la malata era in istato di gravidanza assai avanzato, possiamo renderci ancor meglio ragione della gravità del decorso.

BOLLINA ARNALDO di anni 18, da Milano, studente.

L' anamnesi remota non ci rivela nulla di interessante; nessuna malattia pregressa di qualche entità; condusse vita relativamenta quieta, con qualche occupazione sportiva durante i mesi d' estate. È modico fumatore.

Nel mese di marzo del 1913 dovette tenere il letto per 15 giorni per un dolore sopravvenuto in pieno benessere alla base del torace, a destra, accompagnato da sensazione di peso al capo con impossibilità ad occuparsi intellettualmente. Consigliato dal medico, alla fine del mese stesso si recò in località salubre; pur tuttavia, benchè fosse scomparso il senso di peso al capo, persisteva il dolore intermittente all'emitorace destro, cui presto si aggiunse tosse stizzosa con espettorato prima tenue, chiaro, poi verdastro, filante, ed infine notò strie ematiche. La febbre era scarsa, irregolare; nessun altro disturbo. Trascorso così questo periodo di tempo, senza notare un sensibile cambiamento del proprio stato, quantunque le condizioni generali fossero alquanto migliorate (era aumentato di 3 Kg. di peso) si decise a ricorrere alle cure ospitaliere ed entrò in Clinica Medica il 20 Maggio 1913.

Soggettivamente l'a. accusava solo dolore intermittente all'emitorace destro, tosse insistente con abbondante espettorato.

L'esame obbiettivo generale ci metteva di fronte ad un individuo di aspetto non sofferente, che manteneva nel letto decubito indifferente; solo il cambiamento di posizione, (quando cioè l'a. si metteva in decubito laterale), provocava accessi di tosse con abbondante espettorato. Impalcatura scheletrica normale, stato di nutrizione generale buono, nulla di notevole all'apparato linfatico, non speciali reti venose. Apiretico, polso 94, ritmico, regolare, piuttosto molle, respiro 28.

Dell'obbiettività speciale, per quanto ci interessa, ricorderò che gli apici si presentavano normalmente all'ispezione, alla palpazione ed alla percussione. All'ascoltazione il respiro appariva leggermente aspro bilateralmente con espirazione lievemente prolungata; a destra sotto i colpi di tosse si notava, incostantemente, qualche crepitio alla fine dell'espirazione, fugace.

Il torace, ben conformato, simmetrico, nella respirazione tranquilla si espandeva poco ma simmetricamente; nella respirazione forzata esso si espandeva come in blocco; posteriormente si notava lieve deficienza di espansione con ritardo della metà destra sulla sinistra, specie in corrispondenza della regione scapolare. Il fremito vocale tattile, normale a sinistra, appariva rinforzato a destra, anteriormente, tra la marginale dello sterno e l'ascellare anteriore in corrispondenza del 2°-3° e 4° spazio intercostale e posteriormente nella regione infrascapolare. Alla percussione il suono a sinistra era chiaro polmonare su tutto l'ambito, il margine del polmone in sede normale, mobile; a destra il suono di percussione era chiaro polmonare anteriormente dalla clavicola fino al margine inferiore della seconda costa sull'emiclaveare; da qui al margine inferiore della quarta costa esisteva una smorzatura plessica nel secondo e terzo spazio intercostale fra la parasternale e l'emiclaveare, a limiti non netti (su questa zona è anche possibile mettere in evidenza il fenomeno di Wintrich specie nel 3° spazio in prossimità dello sterno); poi ricom-

pariva suono chiaro polmonare. Sempre a destra e posteriormente si rilevava una smorzatura plessica il cui limite superiore incominciava a livello della 4ª vertebra dorsale ed andava gradatamente modificandosi in suono chiaro polmonare verso la base. Il margine del polmone destro appariva retratto di circa 1 cm. anteriormente, di circa 2 cm. posteriormente. La mobilità attiva era conservata nella regione ascellare, alquanto diminuita anteriormente, normale posteriormente.

All' ascoltazione a sinistra il respiro era normale su tutto l' ambito polmonare con espirazione lievemente prolungata; a destra respiro aspro su tutto l' ambito, piuttosto scarso alla base, nettamente soffiante e talora anforico in corrispondenza della zona di smorzatura plessica già ricordata, quivi, sotto i colpi di tosse, si ascoltavano rantoli a piccole e medie bolle che acquistavano talora carattere metallico alla fine dell' inspirazione.

All' esame cardiaco di anormale esisteva solo uno sdoppiamento del 2° tono sulla polmonare. Nessun altro reperto di particolare interesse, a carico di altri organi od apparati.

Quanto agli esami collaterali, le urine erano normali, l'esame del sangue diede : Emoglobina 80 al Fleischl, 3,060,000 eritrociti ; 17,000 leucociti, dei quali i linfociti rappresentavano il 21 per cento, i mononucleati e le forme di passaggio il 14 per cento, i polinucleati neutrofili il 65 per cento.

La cutireazione era negativa.

L' espettorato, siero-muco-purulento, era abbondantemente striato di sangue. Risultò negativa la ricerca dei bacilli di Koch, ripetutamente ; così delle fibre elastiche.

Dagli sputi potei isolare un Aspergillus che per i proprii caratteri colturali e per la patogeneità verso gli animali da esperimento, ritenni essere il fumigatus ; tale supposizione fu confermata dall' identificazione dei caratteri botanici, eseguita dal Prof. Pollacci.

Poco debbo aggiungere circa il decorso della forma nel nostro ammalato.

Poco dopo il suo ricovero in Clinica comparve abbondante emottisi accompagnata da notevole rialzo termico (39°,9) per cui si intervenne d' urgenza con un pneumotorace che fu solo parziale, esistendo notevoli aderenze pleuriche nella doccia vertebrale e nella fossa sottoclaveare. Ciononostante le emottisi, benchè meno violente, continuarono ; la temperatura si mantenne elevata, e a pochi giorni di distanza comparve versamento pleurico fortemente corpuscolato ; la pressione endopleurica oscillante intorno allo zero fece dubitare una perforazione polmonare. Ciò in fatto si potè constatare successivamente, con la comparsa di grave dispnea, spostamento notevole del cuore verso sinistra, pressione endopleurica di + 25 ; si ricorse all' estrazione di azoto a più riprese, e successivamente alla toracentesi di 1300 cc. di liquido purulento.

Disgraziatamente non mi fu dato di praticare delle colture dal versamento.

Il 24 Giugno il paziente fu trasferito in reparto chirurgico e venne perduto di vista perchè volle tornare al proprio domicilio.

Qualche osservazione sul nostro caso: anzitutto l' insorgenza di una forma micotica di notevole gravità in un individuo che, a quanto pare, non ebbe nessun contatto diretto con polveri vegetali.

Nel nostro malato non si ricorse alla cura jodica: fu invece attuata la cura pneumotoracica associata con somministrazione di balsamici per bocca.

La perforazione polmonare col conseguente empiema rese vano anche l' intervento pneumotoracico, che, d' altra parte, si era mostrato poco efficace per la persistenza delle emottisi, la permanenza della febbre e dell' espettorato, fatti, questi che indubbiamente devono esser messi in rapporto con l' esistenza di tenaci aderenze pleuriche.

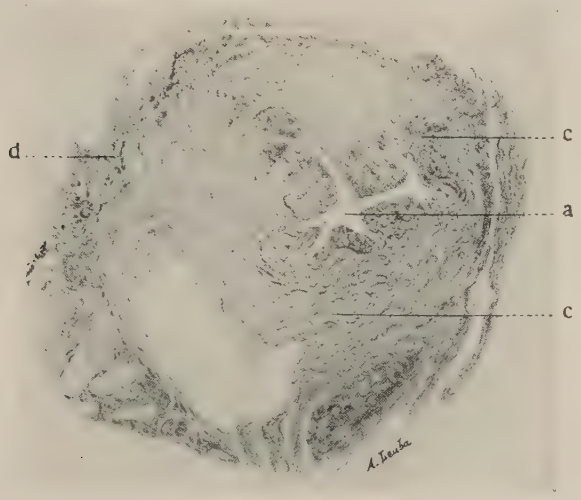
Esiti.

Di regola avviene la guarigione, per sclerosi polmonare. A poco a poco l' espettorazione diminuisce e la guarigione definitiva può aversi talvolta per l' espulsione in massa del materiale del focolaio aspergillare (Rother (1)), più spesso per una progressiva sclerotizzazione dei focolai.

La complicazione più temibile è l' invasione secondaria dei focolai aspergillari da parte del bacillo di Koch. L' affezione evolve come una tubercolosi polmonare cronica ma con una notevole tendenza alla sclerosi appunto per l' azione sclerosante dell' Aspergillus che oppone una barriera alla nuova infezione.

(1) ROTHER — Ein Fall. v geheilter Pneumonomyc aspergill. - Charité Ann. 1877.

Si è anche potuto constatare (caso di Rénon e Sergent l. c.) che questo processo sclerosante può determinare una cirrosi del polmone, e, con la dilatazione del cuore destro, lo scompenso.



Sclerosi bronco-polmonare in un ingozzatore di piccioni [da RÉNON].

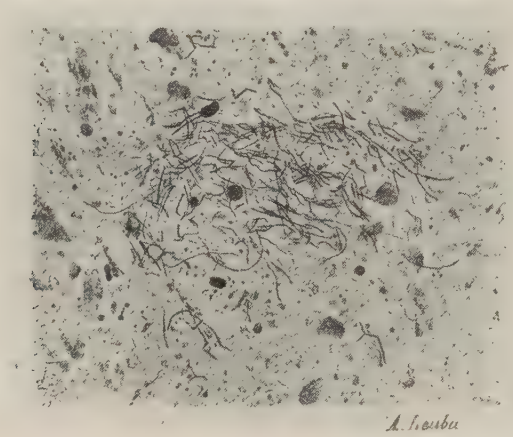
a - bronco — *c* - tessuto di sclerosi — *d* - pigmento antracotico.

La durata dell'affezione è assai lunga, in generale: 3-6-8 anni e anche più.

Diagnosi.

Il solo reperto obbiettivo non ci autorizza a porre la diagnosi di aspergillomicosi. Pur tuttavia si deve sospettare questa malattia davanti ad ogni affezione cronica polmonare simulante la tubercolosi, ma con decorso molto lento e conservazione di un relativamente buono stato di nutrizione generale; specialmente quando la forma morbosa insorga in un individuo che per la sua professione sia sottoposto ad inalare polveri vegetali. L'esame microscopico e batteriologico solamente possono permettere di affermare la natura micotica

della malattia. In tutti i casi di affezione polmonare cronica si ha il dovere di praticare sistematicamente l'esame dell'espettorato: il fatto di non trovare bacilli di Koch deve incitare a ricercare i diversi agenti delle pseudo-tubercolosi e in special modo l'Aspergillus. Richiamerò l'attenzione degli studiosi e dei pratici sull'esame a fresco dell'espettorato, che ci



Micelio aspergillare nello sputo di un pettinatore di capelli [da RÉNON].

può permettere di orientarci rapidamente e riconoscere la presenza di filamenti miceliali e talvolta di spore o di organi di fruttificazione.

L'escreato deve esser appena emesso e raccolto in ambiente sterile. Si possono anche praticare colorazioni di strisci con safranina o tionina fenica di Nicolle, o Ziehl molto allungato. L'assenza di tubercolosi accertata e controllata da inoculazioni nella cavia che sopravvive nei casi di aspergillosi, pur quando negli sputi si ritrovino filamenti miceliali o spore, ci conduce alla diagnosi di micosi polmonare. Quanto alla natura aspergillare della micosi, essa può esser resa sicura solamente dall'esame colturale e dal controllo dello sviluppo del parassita coi diversi terreni e alle diverse temperature.

Ottenute le culture, saranno pure necessarie le prove biologiche e le retrocolture con la tecnica e le modalità indica-

te nella parte generale; quì dirò solo che specialmente indicato per l' isolamento del fungo è il liquido di Raulin, poco favorevole allo sviluppo dei bacterî.

Con procedimenti rigorosi di diagnosi batteriologica l' aspergillomicosi può esser distinta dalle altre micosi a localizzazione polmonare: nocardiasi, sporotricosi, mucormicosi ecc. che possono esser confuse con questa.

Anche l'esame sierologico degli ammalati colpiti da aspergillomicosi — agglutinazione o fissazione del complemento verso le spore di Sporotrichum Beurmanni (sierodiagnosi e reazione di fissazione micosica di gruppo di Widal e Abrami) non avrebbe lo stesso interesse pratico che per le altre micosi, tanto più che il siero di questi ammalati non contiene coagglutinine e cosensibilizzatrice verso lo Sporotrichum Beurmanni.

Prognosi.

È meno grave che negli animali, e se l'aspergillosi polmonare non si complica con altre infezioni secondarie, generalmente va incontro alla guarigione spontanea.

Un decorso con febbre alta e stato tifoso rendono la prognosi riservata, donde l' importanza di una diagnosi esatta e precoce per poter istituire la cura.

L' insorgenza di focolai aspergillari extrapolmonari ci indica che l' organismo profondamente minato non può opporre barriere all' invasione del fungo.

Terapia.

Se lo stato generale del paziente è poco buono, bisogna cercare di risollevare le scadute condizioni generali con alimentazione sana e abbondante, olio di fegato di merluzzo, ipofosfiti ecc. All' ammalato sarà di grande vantaggio il riposo ed il soggiorno in aria pura che non favorisca lo sviluppo di affezioni secondarie. La cura medicamentosa consiste nella somministrazione di preparati iodici (ioduro di potassio) e arsenicali. Pare che le due sostanze somministrate agli animali che hanno subite inoculazioni sperimentali di

A. f. ritardino i progressi dell' infezione. Quantunque nell' uomo la cura iodica non abbia nell' aspergillosi lo stesso effetto rapidamente favorevole come in altre micosi (Rénon riportò casi ribelli alla cura iodica) pure con essa si possono ottenere risultati favorevoli, ed è con questo mezzo che conviene iniziare il trattamento. La cura iodica ed arsenicale va spinta a tolleranza e continuata per parecchio tempo dopo la guarigione clinica. Le inalazioni di vapori iodati hanno dato risultati variabili; Laederich (1) pensa che le iniezioni intratracheali di soluzioni antisettiche (olio gomenolato, collargolo ecc.) così efficaci nel trattamento di certe bronchiti croniche meriterebbero di essere provate. Nelle forme fibrose Rénon consiglia di ricorrere alla tiosinamina.

Si curerà la bronchite con la terpina e il creosoto; gli accessi d' asma troveranno un efficace rimedio negli oppiacei e nella tintura di Lobelia.

Si combatteranno le emottisi con le rivulsioni, vescica di ghiaccio, cloruro di calcio, iniezioni di adrenalina, di emetina ecc.

I tentativi di immunizzazione non diedero finora nessun risultato negli animali nè furono applicati, a quanto mi consta, nell' uomo. Così finora non si ricorse nella terapia a metalli colloidali, nonostante ricerche sperimentali di Guilloz (2) abbiano assodato che l'argento colloidale a piccoli grani alla dose di 1/200000 provochi un notevole ritardo nell'evoluzione delle colture e che il mercurio colloidale alla dose di 1/285000 impedisca ogni coltura.

Nè, a quanto io so, tranne nel caso che ho citato, fu ancora da altri applicata la terapia pneumotoracica in questi ammalati.

Quanto alla cura chirurgica ci sono finora noti due casi: uno descritto da Barth (3) di un bambino ammalato da 4 mesi con sintomi catarrali del polmone destro, con febbre,

---

(1) LAEDERICH — in Nouveau Traité de Médec. di Roger, Widal e Teissier - edit. Masson 1922, vol. IV. p. 403.

(2) GUILLOZ — Bulletin Institut Pasteur 1909, pag. 967.

(3) BARTH — Schimmelerkrankung der pleura und Lunge - Deut. Med. Woch. 1907, N. 19.

dimagrimento, ottusità del lobo polmonare superiore destro e nel quale comparve un ascesso nel cavo ascellare destro. L' intervento mostrò trattarsi di un empiema pleurico incapsulato, poco esteso; nel pus si trovò l' A. fumig. in coltura pura. L' esame radiologico fece conoscere un ispessimento del lobo superiore destro e inoltre l' esistenza di un nodo isolato del lobo superiore sinistro, e il piccolo paziente dopo 2 mesi venne a morte.

Nel secondo caso, descritto da Schwartz (1), trattavasi di una ammalata colpita da gangrena polmonare localizzata e nella quale fu praticata con buon successo la pneumotomia. Le sezioni di tessuto polmonare e l' esame colturale mostrarono trattarsi di lesioni da A. f. La malata guarì dalla gangrena ma presentò qualche tempo dopo una recrudescenza delle lesioni tubercolari delle quali aveva già sofferto prima dell' intervento.

Profilassi.

Essa consiste nell' evitare l' inalazione di spore che è pericolosa specialmente se ripetuta e se avviene in soggetti già sofferenti di affezioni dell' apparato respiratorio. Speciali riguardi (pulizia, maschera respiratoria) dovrebbero avere quelle persone che per la loro professione si espongono alla polvere proveniente da materiali in cui abbondano le spore di Aspergillus (grani, farine, ecc.).

Abbiamo visto che la tubercolosi associata ad aspergillosi nella maggior parte dei casi decorre mitemente.

Vaudremer (2) ricercò sperimentalmente quale fosse l' azione dell' A. f. sul bacillo di Koch e in una prima serie di esperienze constatò che bacilli tubercolari, provenienti da

(1) G. SCHWARTZ — Ein Operativ-behandelter Fall von Pneumonomycosis aspergillina - Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. LVI h. 1 e 2, pag. 120.

(2) A. VAUDREMER — Action de l' extrait filtré d' A. f. sur les bac. tub. - C. R. Soc. de Biol. 8 febbraio 1913, pag. 278 e 12 aprile 1913, pag. 752.

colture in velo, immersi per 24 giorni a 39° in un estratto filtrato di A. f. (10 gr. di bact. pesati freschi per 500 cc.) sono ridotti ad uno stato granuloso, deformati, e anche per la maggior parte perdono la loro acidoresistenza. Non tubercolizzano più le cavie (iniezioni sottocutanee o peritoneali) e iniettati per via endorachidea nel coniglio non determinano più accidenti meningei.

In una seconda serie di esperienze, a conigli così trattati, iniettò ancora nella cavità rachidea bacilli tubercolari vivi e virulenti. I controlli morirono, mentre gli animali preliminarmente trattati sembravano vaccinati.

Quale importanza queste constatazioni possano avere non è dato prevedere; ed è un vero peccato che i lavori di Vaudremer non siano stati ripresi ed approfonditi.

In questo stesso capitolo deve esser ricordato

l'*Aspergillus bronchialis* - Blumentritt 1901.

Ha micelio di color bianco, molto ramificato, ife conidiofore da 6,2 a 12,6 μ di diametro, da 280 a 300 μ di lunghezza.

Conidî rotondi da 3 a 4 μ di diam., con una superficie liscia, di colore grigio-verdastro.

Questo Aspergillus descritto nel Luglio 1901 da Blumentritt (1) fu trovato al tavolo anatomico da Chiari nei bronchi di un diabetico.

Quantunque Wehmer lo consideri identico all'A. fumigatus, e Costantin e Lucet (2) lo ritengano una specie assai vicina, Blumentritt stesso (3) dà i seguenti caratteri differenziali:

---

(1) F. BLUMENTRITT — Ueber eine neuen in Menschen gefundenen Aspergillus (A. bronchialis n. sp.) - Ber. d. deut. bot. Gesell. 1901, pag. 412.

(2) COSTANTIN et LUCET — Recherches sur quelques Asperg. pathogénes - Ann. Sc. Nat. Botan. 1905, pag. 119-170.

(3) F. BLUMENTRITT — A. bronch. B. und sein nächster Verwandter (A. fum. Fres.) Ber. deut. bot. Gesell. dicembre 1905, pag. 419.

	A. BRONCHIALIS	A. FUMIGATUS
colore	verde cromo	verde cromo con una sfumatura bleu
filam. fruttiferi	vegetano poco (fino a 430 μ) mai ramificati.	vegetano poco (fino a 300 μ) mai ramificati
rigonfiam. dei filamenti	a clava-spessore 19-25 μ	a clava-spessore 15-20 μ
sterigmi	semplici, non ramif. 5-6 μ	semplici, non ramif. 6-8 μ
conidi	rotondi, lisci, 2,8-3,6 μ	rotondi, lisci 2,5-3 μ
aschi	non studiati	dubbi
formazione di pigmento	manca	manca
opt. di germinazione	40°	40°
opt. di coltura	34°	37°
liquef. d. gelatina	dal 6° al 14° giorno	molto tardiva; nulla con addiz. di cloruro sodico
aspetto macroscopico	velo compatto bianco che porta nei primi giorni forti ciuffi di ife aeree. Filam. non trasparenti bianchi, fruttificaz. ripartita in zone.	molto tenue, fruttificazioni sparse e tenui, verdastre, aspetto liscio, non ife aeree. Filamenti tenui in modo che il velo colorato traspare.

Castellani e Chalmers nel loro trattato lo ritengono pure una specie nuova.

Mi accosto però all' opinione di Costantin e Lucet, i quali fondandosi sui dati botanici e colturali accuratamente raccolti confrontati tra loro vorrebbero costituire un' *intera stirpe di Aspergillus fumigatus,* con i seguenti caratteri generali:

1 2

1 - *Aspergillus bronchialis* [da BLUMENTRITT]
2 - *A. fumigatus* razza *N. 2* [da COSTANTIN e LUCET]

Zolla di fruttificazione conidiale di colore verde bluastro all' inizio che diventa in fine generalmente verde cenere, fu-

liginoso. Ampolla fruttifera cutinizzata, rigonfiata a clava, coperta di sterigmi semplici soltanto alla parte superiore. Conidî inferiori a 5 μ, conidiofori inferiori a 1000 μ.

Della stirpe così descritta farebbero parte le specie: A. malignus Lindt 1889 (otomicosi); A. bronchialis Blumentritt 1901; A. Lignieresei (polmone di un pinguino); A. fumigatus razze N. 1 e N. 2 (ceppi di A. f.; ottenuti da Costantin e Lucet ugualmente patogeni pel coniglio e il pollo, presentanti delle deboli ma costanti differenze tra loro); A. virido griseus (Costantin e Lucet); A. penicillioides (trovato da Spegazzini su foglie di canne da zucchero in putrefazione). La costante presenza di caratteri distintivi, ma la tenuità di questi stessi caratteri legittimerebbero un tale raggruppamento e Guéguen (1) stesso ne riconobbe l'opportunità.

Probabilmente nella stessa stirpe devono esser classificati i seguenti altri Aspergilli isolati dall'uomo:

Aspergillus fumigatoides - Bainier e Sartory (2).

Differisce dall'A. fumigatus Fresenius per certi caratteri d'ordine morfologico e biologico: ha un supporto conidifero corto, di 150-310 μ; il piede è sovente tortuoso, non settato, leggermente e progressivamente rigonfiato dal basso all'alto: lo spessore della base è di 5-6 μ. La larghezza della testa è di 31-35 μ, gli sterigmi di 8-14 μ di lunghezza rivestono o solo la parte alta del rigonfiamento a clava, o talvolta quasi completamente il rigonfiamento stesso. Questi sterigmi sono incolori, i conidî prendono una tinta olivastra scura, sono ovali, piccoli, misurano da 2 a 3 μ per 2 μ di larghezza. La formazione dei conidî è nettamente endogena. Dà periteci su tutti i mezzi solidi usuali: essi compaiono più spesso tra l'8° e il 9° giorno e sono segnalati da un filamento che si arrotola a cavatappi; durante l'avvolgimento l'ifa è sprovvista di setti

(1) GUÉGUEN — Quelques mots sur les A. pathogènes - Bull. Soc. Mycol. de France - T. XXI, pag. 243.

(2) G. BAINER et A. SARTORY — Etude d'un A. path.: A. fumigatoides C. R. Soc. de Biol. 1919, pag. 22.

che invece compaiono più tardi quando il giro delle spire aumenta di diametro. L' ascogonio ingrandendo dà l' immagine di sclerozio. I periteci misurano 65-92 μ. Gli aschi sferici od ovali sono di 20-26 μ × 12-18 μ; le ascospore — di solito 8, raramente 4, 5, 6, 7 — sono nettamente sferiche echinulate, di 3-3,5 μ.

Vegeta bene su patata (anche acida o glicerinata) dando un micelio verde-olivastro, poi periteci bianco-giallastri. Liquefà la gelatina verso il 12° giorno; il latte è coagulato verso il 15° giorno e diviene giallastro e trasparente; al 18° giorno è trasformato in liquido leggermente viscoso e opalescente. Sdoppia il saccarosio e il maltosio.

È patogeno per il coniglio.

Il siero dell'animale agglutina all' 1/50 le spore d'A. fumigatoides e non agglutina le spore d'A. fumigatus.

Aspergillus fumigatus var. minimus - Sartory.

Isolato dall' espettorato di un malato sospetto affetto da tubercolosi polmonare (1).

Presenta un micelio di 2-3 μ formante un tessuto serrato. Conidiofori eretti leggermente tortuosi di 100-150 μ su 4-5 alla base. Il colore è grigio fuliginoso più scuro verso la sommità dove si rigonfiano in testa sferoidale di 20-25μ e coperta solamente nella metà o nei due terzi superiori di basidî di 5-8 μ, fuliginosi. Conidî rotondi, raramente ellittici di 2-3 μ di color bronzo.

Optimum colturale verso 37°; la vegetazione cessa a 42°. Vegeta bene su carote, patata ordinaria, glicerinata e acida, su banana, ecc.

Liquefà la gelatina l' 8° giorno; il latte è coagulato verso il 10° giorno ed è trasformato in liquido opalescente. Presenta caseasi, invertina, amilasi. È molto patogeno per la cavia ed il coniglio.

---

(1) A. SARTORY — Etude d'un A. du groupe du fumig.: A. fumig. var. minimus — Bull. Acad. Med. 1919 pag. 304.

A. SARTORY — Champignons parasit. de l'homme et des animaux - Lefrancois Edit. Paris 1922, pag. 570.

Riassumendo esso sarebbe, secondo lo stesso Sartory, un A. fumig. a conidifori ridotti, a sterigmi più gracili e a micelio più fine.

Aspergillus Mencieri - Sartory e Flament.

Isolato per tre volte dall'espettorato di un ammalato sospetto affetto da tubercolosi polmonare (1).

Su di un micelio molto ramificato e settato si erigono numerosi apparati fruttiferi di una lunghezza varia da mm 0,22 a mm 0, 74.

Il loro supporto aumenta molto poco di diametro dalla base alla sommità e misura in media da 14 a 16 μ. Alla sommità esso si rigonfia abbastanza bruscamente formando più spesso una sfera del diametro di 30-50 μ. Talvolta ha l'aspetto tronco-conico-rovesciato sormontato da una calotta emisferica. Il supporto è incolore all' inizio, assume in seguito un colore verde, ma invecchiando ha sempre un colore bruno. Gli sterigmi sono impiantati verticalmente e non occupano che la metà superiore del rigonfiamento. I conidî sono irregolari ; la misura media è di 9-12 μ, ma se ne possono trovare anche di enormi e mostruosi. Esiste un disgiuntore tra due conidî. Si formano periteci che constano di un involucro cellulare membranoso di un giallo vivo (200-220 μ) racchiudente un numero più o meno considerevole di teche sferiche di circa 15-20 μ. Ogni teca contiene 8 ascospore riunite in un ammasso globoso. Le ascospore sono di 10 μ × 4,7 μ.

Vegeta su tutti i mezzi colturali impiegati in micologia usualmente.

Liquefà la gelatina, coagula il latte e provoca la dissoluzione e la peptonizzazione della caseina. Fermenta il glucosio.

Non sembra patogeno per i comuni animali da esperimento.

(1) A. SARTORY et L. FLAMENT — Et. morph. d'un A. nouveau ecc. — C. R. Soc. de Biologie 1920 pag. 1114.

A. SARTORY — Champignons parasit. de l'homme et des animaux, pag. 578.

MICOSI DA PENICILLIUM

Il genere Penicillium Link, 1809, appartiene esso pure all'ordine delle Aspergillales. I caratteri distintivi del genere sono: l'intera ifa che porta il frutto, con i suoi sterigmi e conidi rassomiglia ad un pennello, da cui il nome. L'ifa conidiofora mostra branche a forma di viticchi, che dànno origine a sottili formazioni fusiformi (sterigmi) con catene di conidi.

Tra le varie specie patogene, prescindendo dal Penicillium minimum trovato da Siebenmann in un caso di otite acuta, dal P. Montoyai scoperto da Montoya in casi di Pinta, dal P. brevicaule var. hominis trovato da Brumpt e Langeron in casi di onicomicosi, dal P. barbae trovato da Castellani sulla barba degli indigeni dell'Africa equatoriale e di Ceylon, a noi interessa come agente patogeno di micosi polmonari il:

Penicillium crustaceum - Fries 1832.

Sinonimi — Mucor crustaceus Linnaeus 1753; Monilia penicillus Persoon 1801; Penicillium glaucum Link; P. expansum Link, 1809 1816.

È un saprofita estremamente comune; è stato trovato nel pane, nel formaggio, nella frutta e in varie sostanze organiche in istato di decomposizione. I conidi sono sferici o leggermente ellittici, di color bronzeo, con una superficie liscia; diametro massimo 4 μ.

Il micete vegeta bene a qualsiasi temperatura tra 2° e 35° ed è resistentissimo. È stato trovato da Maggiora e Gradenigo in due casi di otite media. Einhorn lo osservò nel vomito di 4 casi di dispepsia acida insieme col P. herbariorum. È

patogeno per iniezione endovenosa per il coniglio, il cane, e l'agnello (Wertheim).

Fra le micosi polmonari umane la penicilliosi è una delle più rare. Scorrendo la letteratura, ho potuto rintracciarne solo tre casi, descritti rispettivamente da Castellani, da Giordano e da Pezzali: per i primi due l'agente morboso, identificato, viene descritto come Penicillium crustaceum (glaucum); la relazione del terzo ce ne indica solo il genere: Penicillium. Dai tre casi raccolti possiamo rilevare qualche dato interessante.

Il paziente di Castellani (1) era un soldato serbo, inviato all'ospedale con la diagnosi di tubercolosi; ci sfuggono i dati

Penicillium crustaceum [da COUPIN]

a - germinazione dei conidi — *b* - conidioforo e conidi.

anamnestici. Era molto dimagrato, aveva febbre serotina, espettorato muco purulento, talvolta sanguigno.

Dai casi di Giordano (2) e di Pezzali (3) risulta un interessante dato anamnestico comune: l'uno era un sottotenente macchinista navale, esposto, oltre che a notevoli squilibri

---

(1) A. CASTELLANI — Alcune osservaz. sulla malaria e su altre malattie tropicali della zona Balcanico-adriatica - Ann. di Med. navale e coloniale - Anno XXIV, 1918, vol. 1, fasc. III, - IV, pag. 169.

(2) M. GIORDANO — Un caso di micosi polmonare da Pen. glaucum - Ann. Med. Nav. e coloniale - Anno XXIV, 1918, vol. fasc. III-IV, pag. 169.

(3) G. PEZZALI — Un caso di penicill. second. del polmone - Giornale di Clinica Medica - Parma 10 aprile 1921, N. 6, pag. 201.

di temperatura, all' inalazione di pulviscolo di carbone; l' altro era da lunghissimo tempo (aveva 60 anni) scaricatore di carbone di professione nel porto di Genova e — per di più — luetico, aveva un aneurisma dell' arto aortico.

In entrambi i casi, quindi, l' antracosi certo deve aver agito come fatto predisponente.

La sintomatologia in tutti i casi fu molto simile a quella della tubercolosi polmonare: dimagramento spiccato, tosse all' inizio secca, stizzosa, con scarso espettorato, poi con espettorato abbondante, muco-purulento che nel caso di Castellani qualche volta era anche sanguinolento, in quello di Pezzali nerastro. Possono esistere dolori vaghi al torace (Giordano).

La febbre si mostrò costante, a tipo etico, con forti remissioni mattutine e notevole rialzo vespertino.

Nel suo ammalato Giordano notò spiccata anemia (Glob. rossi 2.750.000, emoglobina 50, valore globulare 0,9) con notevole leucocitosi (16.000 gl. bianchi) prevalentemente neutrofila (75 per cento) ed eosinofilia (7 per cento).

I segni obbiettivi all' inizio sono quelli di una semplice bronchite, poichè il P. crustaceum determina più facilmente lesioni bronchiali che non parenchimatose. Ma quando queste compaiono, oltre ai segni di bronchite entrano in scena anche quelli di addensamento polmonare: aumento del fremito vocale tattile, ipofonesi, diminuzione della quantità di respiro che diviene rude, soffiante. Possono ascoltarsi rantoli fissi che col loro volume e risonanza indicano la estensione del processo distruttivo. Le lesioni possono localizzarsi all' apice (Giordano) rendendo inevitabile la diagnosi di tubercolosi; oppure risiedere in prossimità dell' ilo polmonare, come Pezzali constatò anche all' esame radioscopico che nel suo ammalato rivelò l' esistenza in ognuno dei campi polmonari di un' ombra juxta-ilare a contorni abbastanza netti presentante sensibilmente la forma e il volume di un rene.

Tranne l' apparato respiratorio, nei casi esaminati, nessun altro apparato od organo fu colpito dalla malattia.

L' esame degli sputi, in tutti e tre i casi negativo pel bacillo di Koch, mostrò l' esistenza di cellule del pus, di fibre elastiche, cellule alveolari e bronchiali, e di filamenti isolati o aggrovigliati di micelio. Pezzali constatò al microscopio

spore e conidî. Giordano fu colpito dall'esistenza negli sputi di corpicciuoli bianco-giallognoli, sferici, intimamente commisti al muco, delle dimensioni da una testa di spillo a quelle di un pallino da caccia N.° 5-6; alquanto elastici, si rompevano alla pressione e al microscopio, ad un debole ingrandimento, riconobbe che erano costituiti da un gomitolo stipato di micelio i cui filamenti più esterni terminavano in un pennello di conidî sferici; il tutto cementato da una sostanza interstiziale biancastra; la presenza alla periferia di grossi leucociti e di elementi epiteliari, gli fece pensare che ogni grano fosse avvolto da uno speciale inviluppo di tessuto reattivo.

Dagli sputi, nei casi ricordati, furono ottenute le colture che permisero la diagnosi esatta.

Quanto al decorso, il malato di Castellani guarì con la cura iodica intensa, quello di Giordano, dopo varie alternative di relativo benessere e di peggioramento, in una delle quali è da notare l'insorgenza di una pleurite destra (dal lato della lesione) con discreto versamento che andò riassorbendosi, finì per soccombere. Il paziente di Pezzali morì per le lesioni cardiache indipendenti dalla lesione polmonare. Possediamo solo il reperto anatomo-patologico di questo caso, e, per quanto ci interessa, l'autopsia mostrò i gangli dell'ilo polmonare aumentati di volume, antracotici, non tubercolotici. Polmoni enfisematosi e sclerotici, duri al taglio, contenenti zone di polmonite cronica con antracosi; bronchi dilatati che lasciavano colare abbondante liquido purulento nerastro. L'esame microscopico fece rilevare in questo liquido e nella mucosa bronchiale un micelio con ramificazioni fortemente intrecciate. Furono anche riscontrati bilateralmente versamenti pleurici di modica entità, ma conveniamo con Pezzali che sono imputabili allo scompenso cardiaco che condusse a morte il paziente. Il micete, nel suo caso, ebbe localizzazione prevalentemente bronchiale con manifestazioni cliniche e anatomo-patologiche di una bronchite purulenta.

La cura, iodica, intensa, guarì l'ammalato di Castellani, permise un notevole miglioramento, anzi una lunga sosta del processo morboso all'a. di Giordano con scomparsa degli elementi miceliali dagli sputi, nè si può dire se il successivo riaggravamento fu conseguenza di una sospensione della cura iodica.

Devo ancora ricordare che Giordano adoperando un'emulsione in soluzione fisiologica di una coltura su patata di 15 giorni, ripetutamente filtrata e centrifugata, ottenne una siero-precipitazione positiva col siero del paziente diluito 1/25, debolmente positiva all' 1/50. Ottenne pure deviazione del complemento sia col siero dell' a. sia col siero di conigli inoculati ripetutamente col P. crust. isolato, inoltre l' agglutinazione fu positiva col siero dell' a. alla diluizione dell' 1/200.

MICOSI DA STERIGMATOCYSTIS

Il Genere Sterigmatocystis è caratterizzato da ife sporifere terminanti in un rigonfiamento sterico ricoperto da sterigmi primarî, che, per divisione, dànno parecchi sterigmi secondarîî o basidî portanti alla loro volta i conidî.

Le specie patogene sono:

Strigmatocystis nidulans trovata da Siebenmann in due casi di otomicosi e da Nicolle in un caso di micetoma.

Sterigmatocystis nigra [da COUPIN].

1 - Aspetto del fungo in un preparato — 2 - testa conidiofora in sezione ottica (semischem.)

Sterigmatocystis nigra - Van Tieghem 1877.

Sinonimi: Aspergillus niger Van Tieghem 1867; Sceptromyces Opizii Corda 1831; Stachylidium sceptrum Fries 1832; Cephalosporium Sceptromyces Bon. 1851; Sterigmatocystis antacustica Cramer 1869; Botrytis amenticola Opiz 1817; Eurotium nigrum De Bary 1870; Monilia pulla Pers 1801.

Si trova frequentemente sotto forma di macchie nerastre sulle sostanze organiche in decomposizione. Il micelio è tenue, bianco. Conidiofori eretti di 800 — 1000 μ per 11 — 16 μ di diametro a membrana spessa, ialina, talvolta leggermente fuliginosa nella parte superiore; i conidiofori sono rigonfiati bruscamente all'estremità in vescicola sferica di circa 30 μ ricoperta da ogni parte di basidî raggiati claviformi di 40 μ di lunghezza, coronati ciascuno di circa 4 sterigmi lunghi da 8 a 10 μ, subclavati.

Conidi globosi di 3,4 — 4,5 μ finemente verrucosi, d'un bruno violaceo, bruno cioccolato o bruno nerastro specialmente se visti in massa. Sclerozi globosi o cilindroidi di un color bruno rossastro di 0,5 — 1,5 millimetro ravvolti da una spessa coltre di micelio biancastro.

Optimum di temperatura 37°. Saccarifica l'amido ed idrolizza il saccarosio, il maltosio e tutti o quasi tutti gli altri polisaccaridi; ossida più o meno completamente gli zuccheri semplici. Produce proteasi, lipasi, glucosidasi, tannasi, ossidasi, non alcoolasi.

Fu riscontrata parecchie volte in casi di otite ma il suo potere patogeno fu a lungo discusso. Dopo le ricerche di Castellani si può ritenere dimostrata l'azione patogena anche di questo micete: il Castellani in fatto dimostrò l'esistenza della Ster. nigra sulle foglie di thè, nell'espettorato di operai delle fattorie di lavorazione della droga sofferenti di forme bronchitiche, in casi di scolo uretrale nero (nei paesi tropicali) (1) Gauducheau (2) osservò a Canton una pseudo-tubercolosi polmonare in cui i reperti clinici erano quelli di una lesione tubercolare ad andamento cronico, comprese le emottisi, ma con reperto costantemente negativo per i bacilli di Koch nell'espettorato. Gli sputi di questi ammalati erano colorati in nero per la presenza di grandi cellule cariche di pigmento. Vi si trovava anche qualche rara spora bruna, sferica, di 3 μ di diametro. Le colture, identificate da Pinoy come Ste-

---

(1) CASTELLANI and CHALMERS — Manual of Tropical Medicine, III Edizione, pag. 1891.

(2) GAUDUCHEAU — Bull. Soc. Pathol. Exot. 1910, pag. 491.

rigmat. nigra, iniettate sottocute a conigli determinarono la formazione di un ascesso con pus grigiastro, rassomigliante per colorito alla pomata mercuriale e contenente numerose spore intatte. L' ascesso cicatrizzò rapidamente e l' animale non presentò nessun altro fenomeno.

Durante la guerra il Castellani (1) in Macedonia, isolò da gli sputi di un soldato ritenuto tubercoloso « un fungo molto simile od identico alla Sterigmatocystis nigra ».

L'ioduro di potassio diede a Gauducheau buoni risultati nella terapia delle forme polmonari.

---

(1) A. CASTELLANI — Annali di medicina navale e coloniale, 1918 pag. 169.

BRONCO-ANAEROMICOSI

Col termine bronco-anaeromicosi si denota una condizione broncoalveolare spesso simulante la tubercolosi nella quale all' esame microscopico colturale si trova l'*Anaeromyces bronchitica.*

Castellani, Douglas e Thomson (1) diedero, temporaneamente, il nome di Anaeromyces ad un gruppo di miceti bacilliformi dell'ordine Microsiphonales, Vuillemin 1912, che trovarono in alcuni casi di bronchite e che hanno caratteri di transizione tra il genere Mycobacterium, Lehmann e Neumann 1896, (B. diphteriae, bacteri pseudodifterici) e i funghi del genere Nocardia, De Toni e Trevisan, ma differiscono dal primo perchè la ramificazione è molto più accentuata e sono strettamente anaerobî; differiscono dal secondo perchè il micelio è molto meno sviluppato, le colonie sono umide e non secche e rugose e non dànno mai origine nelle lesioni a granuli actinomicotici. Essi sono anche alquanto simili al Bac. vitulorum di Flügge.

L'*Anaeromyces bronchitica* · Castellani, Douglas e Thomson.

Di aspetto bacilliforme rassomiglia nella sua forma al bacillo difteroide, ma ha ramificazioni molto più accentuate. È Gram-positivo non acidoresistente. Misura da 3 μ a 5 μ in lunghezza e 0,3 μ in larghezza.

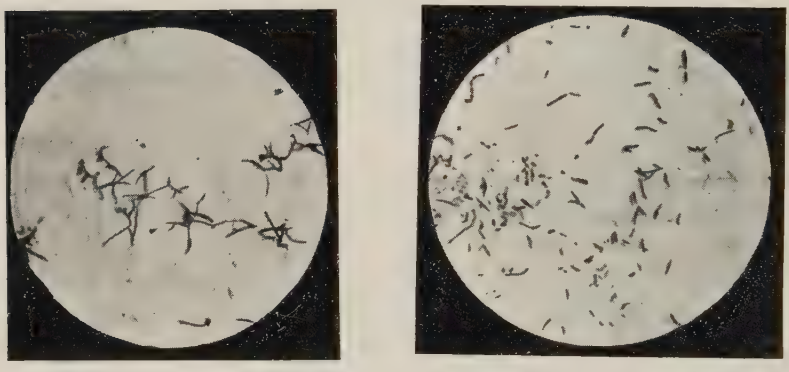
Non è mobile. È anaerobio obbligato.

---

(1) CASTELLANI, DOUGLAS e THOMSON — The Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1° Giugno 1921.

I caratteri colturali sono i seguenti: purchè in ambiente assolutamente privo di ossigeno, il germe cresce bene in molti dei comuni mezzi colturali. La vegetazione su agar glucosato e su altri terreni non ha un aspetto veramente caratteristico. Sembra non cresca su gelatina a 22°.

Nel glucosio, levulosio, maltosio, galattosio, saccarosio, lattosio e nell' inulina non si formano acidi o gas. Il latte non viene coagulato.



Anaeromyees bronchitica (da Castellani)

coltura in agar glucosato — coltura in agar peptone glicerina

Quanto alla distribuzione geografica essa è notevolmente estesa: il microorganismo è stato riscontrato in ammalati di Ceylon, in Malesia, Serbia, Italia, Francia, Inghilterra.

L' Anaeromyces bronchitica è stato isolato da gran numero di casi di bronchite che possono essere distinti in due gruppi: 1) tipo emorragico, 2) mucopurulento.

I casi di tipo emorragico rassomigliano strettamente alla tubercolosi polmonare: vi può essere febbre remittente o intermittente, l' infermo diventa anemico e dimagra, l' espettorato contiene sangue e talvolta è rosso mattone. L' esame obbiettivo può essere talvolta completamente negativo, altre volte possono esistere segni che guidano alla diagnosi di tubercolosi, come zone di ottusità e rantoli fini, crepitanti.

Nel tipo mucopurulento i sintomi notati non differiscono da quelli di un ordinario caso di bronchite subacuta e cro-

nica: sputo mucopurulento o francamente purulento; può esistere febbre leggera, ma in generale le condizioni del malato non sono colpite per lungo tempo. In alcuni casi il tipo mucopurulento dopo un variabile periodo di tempo può trasformarsi in tipo emorragico.

Casi di infezioni miste furono anche notati da questi stessi AA.; essi coltivarono in fatto l'Anaeromyces da casi di bronchite nei quali, oltre al germe in questione, erano presenti Monilia, altri funghi ed anche il bacillo di Koch.

Castellani, Douglas e Thomson, ai quali si devono le ricerche su questa nuova forma micotica, si chiedono se l'Anaeromyces sia patogeno per l'uomo e se realmente sia la causa specifica della bronchite emorragica.

I pochi esperimenti eseguiti sugli animali e specialmente sulle cavie, hanno finora mostrato che in questi animali non si determinano lesioni veramente gravi, ma d'altra parte i seguenti fatti sono in rapporto alla patogeneità dell'Anaeromyces: 1) l'Anaeromyces presente nello sputo, decresce rapidamente in quantità, scompare col miglioramento delle condizioni bronchiali.

2) in gran numero di casi l'espettorazione emorragica rapidamente cessa e tutti gli altri sintomi scompaiono in seguito all'uso di un vaccino-anaeromyces senza altro trattamento.

LE NOCARDIASI

(Actinomicosi)

L'enorme confusione che regna nel gruppo delle actinomicosi rende ardua la descrizione sistematica di questi parassiti.

L' abuso di nomi diversi per designare lo stesso micete, ogni autore schivo dell'aiuto dei botanici ritenendosi autorizzato a descrivere ed a denominare per proprio conto i parassiti trovati, la difficoltà dello studio micologico, furono le principali cause del disordine e dell'incertezza delle nostre cognizioni. La proprietà che hanno certi microbi di formare nell'organismo dei filamenti dicotomizzati o dei rigonfiamenti a clava non è specifica di pochi germi: oggi noi sappiamo che essa proprietà è comune ad una quantità di specie microbiche che non hanno tra loro nessuna relazione di parentela e non può legittimare la costituzione di un gruppo che prende come carattere fondamentale differenziale una proprietà non specifica.

Alcuni clinici e patologi ritengono di poter porre una netta distinzione tra actinomicosi e streptotricosi sostenendo che l'agente patogeno della actinomicosi è il fungo raggiato che non può essere coltivato, mentre l' agente patogeno della streptotricosi, filamentoso, può esser coltivato. Quando in uno stesso individuo si trovino forme raggiate e forme filamentose, pensano ci si trovi di fronte ad una infezione mista actinomicotica e streptotricotica.

Quando si ricordi che se, in un materiale patologico che si semini, esistano unicamente forme a clava, le colture sortono costantemente esito negativo, poichè le clave sono uno

stadio senza spore, appare evidente la fallacia delle argomentazioni addotte.

Non ricorderò ora i dispareri sulla tassinomia, ne parleremo succintamente più avanti; rimando chi avesse interesse a prender cognizione di tale questione alla limpida sintesi di Pinoy (1); ricorderò solo come gli studii di Vuillemin, di Foulerton e quelli più recenti di Chalmers e Chistopherson (1916) abbiano cercato di mettere un pò d'ordine nelle nostre conoscenze: la loro classificazione — in armonia con le decisioni della sezione botanica del 1° Congresso internazionale di Patologia comparata — è quella adottata da Castellani e Chalmers e seguita da noi.

Storia.

La malattia fu a lungo confusa con il cancro, il sarcoma, la tubercolosi e tutte le affezioni croniche. Di tutte queste nel fatto essa presenta i caratteri. Più frequente negli animali, i veterinarî la studiarono per i primi e le prime osservazioni in cui si può retrospettivamente riconoscere l'actinomicosi sono state pubblicate come fatti insoliti, che non si riferivano ad alcuna malattia classificata; Davaine (2) nel 1850 studiò certi tumori indeterminati dell' osso mascellare del bue, che contengono dei piccoli ammassi di una materia gialla che non ha i caratteri microscopici del tubercolo nè del pus. Nel 1868 il nostro Rivolta (3) ne riconobbe l' origine parassitaria e nel 1875 Perroncito (4) ne affermò l'origine crittogamica. Poco dopo Bollinger (5) col concorso del botanico Harz diede la descrizione completa di un parassita da Harz stesso classificato col nome di Actinomyces.

---

(1) PINOY — Actinomycoses et Mycetomes - Bull. Inst. Past. 1913, n°. 21-22.

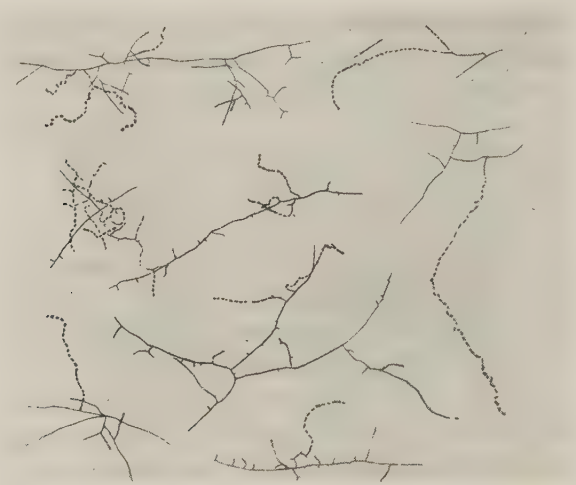
(2) DAVAINE — Soc. de Biologie 1850 - Citato da Menetrier - Trattato rouardel e Gilbert.

(3) RIVOLTA — Giornale di Anatomia e Fisiologia, 1868.

(4) PERRONCITO — Enciclopedia agr. ital. di G. Cantoni, 1875.

(5) BOLLINGER — Centralblatt. f. Med. Wiss. 1877.

Nell' uomo i primi casi osservati nei quali pure si possono riconoscere retrospettivamente l' actinomicosi risalgono al 1812 colle osservazioni di Dupuytren (1). Nel 1853 Robin e Laboulbène trovarono certe produzioni morbose non ancora descritte in ammalati di Velpeau, Nélaton e Broca, produzioni viste e disegnate anche da Leber nel 1857, ma interpretate da questi come frammenti di elminti. J. Israël (2)



Aspetto di una Nocardia in microcoltura (N. decussata) — *Micelio ramificato e formazione delle artrospore* [da LANGERON CHEVALLIER].

nel 1878 in due uomini colpiti da pleurite cronica constatò nel pus masse parassitarie presentantisi sotto forma di granuli giallastri e descrisse l' affezione come una micosi nuova prodotta da un organismo che dietro consiglio di Cohn classificò vicino alla Streptothrix di Förster. E finalmente nel 1879 Ponfick (3) a proposito di una nuova osservazione stabilisce l' identità della micosi di Israël coll' actinomicosi degli animali.

---

(1) Vedi: BLANCHARD — Annales de Parasitologie, 1899.
(2) J. JSRAEL — Virchow's Archiv, 1878.
(3) PONFICK — Congresso dei Chirurghi tedeschi, 19 aprile 1879.

Ma, col perfezionarsi della tecnica batteriologica, mentre Rivolta, Harz e Bollinger pensarono di aver a che fare con un solo microorganismo, quando furono tentate delle colture, divenne evidente che più di un microorganismo poteva esser l'agente patogeno della actinomicosi, così Boström isolò un parassita che cresceva bene in aerobiosi producendo una membrana secca sulla superficie del brodo e capace di crescere a 20° sulla gelatina, ma ancor meglio sulla patata a 37° formando catene di artrospore. L'inoculazione negli animali era però negativa. Wolff e Israël d'altra parte ottennero un parassita strettamente anaerobio. Nel brodo si formavano granuli e squame che cadevano al fondo del tubo; queste colture contenevano spesso forme clavate e i filamenti si spezzettavano in forme bacillari o di cocchi. L'inoculazione di colture su gelatina nella cavità peritoneale delle cavie provocava l'actinomicosi tipica. Per Wright solo questo secondo microorganismo è l'agente patogeno dell'actinomicosi, ma la sua asserzione non può essere accettata.

Dobbiamo a Pinoy (1911) la distinzione dei funghi appartenenti al primo gruppo — Nocardia — da quelli del secondo da lui denominati Cohnistreptothrix.

Parassitologia.

La famiglia delle Nocardiaceae appartiene all'ordine dei Microsiphonales e alla classe dei Fungi imperfecti (Deuteromycetaceae di Saccardo).

Le Microsiphonales vengono definite botanicamente (Vuillemin 1912) come: Hyphales con un micelio composto di ife in forma di fini bacilli di 1 μ o anche meno di diametro. Generalmente Grampositive, se giovani, senza formazioni nucleari distinte. Parassiti dell'uomo, degli animali, delle piante o saprofiti.

Le Microsiphonales da Castellani e Chalmers vengono distinte in due famiglie Mycobacteriaceae e Nocardiaceae.

Le Mycobacteriaceae Miehe 1909 sono designate come Microsiphonales senza micelio. Esse contengono due generi: Mycobacterium Lehmann e Neumann con il bacillo della difterite come tipo; e il genere Corynebacterium L. e N. col bacillo della tubercolosi come tipo. Le Mycobacteriaceae vengono però poste negli Schizomiceti nè noi ce ne occuperemo.

Le Nocardiaceæ - Castellani e Chalmers, 1918.

Sinonimi: Actinomycetes Lachner — Sandoval 1918; Trichomycetes Petruscky, 1903 vengono definite come Microsiphonales con micelio e contengono due generi: Nocardia e Cohnistreptothrix.

Genere Nocardia - De Toni e Trevisan 1889.

Sinonimi — Actinomyces Hartz 1897, nec Meyen 1829; Discomyces Rivolta 1878, nec Discomycetaceae Fries 1836; Bacterium Affanesieff 1888, nec Ehrenberg 1830, emendavit Cohn, Hüppe; Streptothrix Rossi-Doria 1891, nec Cohn, 1875; Oospora Sauvageau e Radais 1892, nec Wallroth 1823; Cladothrix Macé 1897, nec Cohn 1875.

I funghi appartenenti a questo genere vegetano aerobicamente e abitualmente sono di facile coltura; producono artrospore. Il tipo speciale è Nocardia bovis (Harz 1877).

Poche osservazioni riguardo alla nomenclatura. Il fungo isolato da Bollinger (Nocardia bovis) appartiene ad un genere il cui nome corretto è Nocardia, De Toni e Trevisan, 1889, termine che deriva da Nocard, parassitologo francese che per il primo riconobbe chiaramente questo fungo in Francia. Per Castellani e Chalmers le ragioni che militano in favore di tale denominazione sono le seguenti:

1) È il nome più vecchio contro cui non si può opporre nessuna obbiezione.

2) Esso fu formalmente adottato dalla sezione botanica del I° Congresso internazionale di Patologia.

Le obbiezioni agli altri nomi in uso, sono:

Streptothrix, come fu proposto da Rossi-Doria, non può essere usato perchè fu originariamente suggerito da Corda nel 1830 per la S. fusca che è un fungo totalmente differente. Fu pure usato nel 1875 da Cohn per un altro organismo strettamente legato ad una Nocardia, così che i nomi di Cohn e di Rossi-Doria possono essere usati solo come sinonimi di quegli organismi a cui essi si erano erroneamente applicati a causa della priorità del nome di Corda.

Discomyces fu usato da Rivolta nel 1868 semplicemente come un nome volgare e quantunque non sia stato mai ap-

plicato a nessun altro genere, pure la parola Discomycetaceae era già stata usata da Fries fin dal 1836 per una larga famiglia di funghi ed è diventato di uso generale: avrebbe quindi il doppio diritto della priorità e dell' uso generale e poichè il suo genere tipo dovrebbe portare il nome Discomyces, nascerebbe una confusione se lo stesso termine fosse ritenuto come il nome generico dell'organismo di Bollinger.

Bacterium fu suggerito da Affanasieff nel 1888 ma Ehrenberg ha usato questo nome nel 1830 per gli organismi universalmente conosciuti come bacteri, tale nome quindi è da trascurarsi.

Oospora, adoperato da Sauvageau e Radais nel 1892 non è opportuno perchè più recente che il nome di Nocardia e perchè fu da prima usato da Wallroth per certi funghi che erano già stati classificati come Torula, Persoon 1801.

Cladothrix, come fu suggerito da Macè nel 1897, non può esser usato perchè il nome di Nocardia ha la priorità e perchè esso fu originariamente usato da Cohn nel 1875 per l' organismo Cladothrix dichotoma che è settato e solo falsamente ramificato e quindi totalmente differente dal fungo di Bollinger.

Il genere Nocardia contiene numerose specie che vivono come saprofite nella natura; alcune di esse hanno acquistato abitudini parassitarie vivendo su certe piante nelle quali producono tubercoli nelle radici o, in altri casi, tumori con formazioni assai rassomiglianti all' actinomicosi degli animali.

Questi miceti vivono pure nei molluschi, nei canali alimentari degli insetti allo stato larvale come pure sotto forma parassitaria nei rettili, uccelli e mammiferi; tra questi specialmente negli erbivori e negli onnivori, raramente nei carnivori; sono conosciuti casi di actomicosi nei cani che mangiano erba, ma sono rarissimi negli altri carnivori.

Morfologia.

I filamenti miceliali sono di varia grossezza, ma generalmente molto sottili (1 μ o meno) spesso ramificati, non settati, e senza nuclei distinti. In alcune specie, durante la vita parassitaria, alcuni filamenti miceliali possono terminare in

formazioni claviformi disposte in modo caratteristico, radialmente; ne vedremo più avanti il significato.

Alcune specie sono facoltativamente aerobie, altre strettamente anaerobie; sono tutte Gramresistenti, parecchie acidoresistenti. Nelle colture il micelio spesso si frammenta e si possono vedere solo corpi bacilliformi o simili a cocchi.

Classificazione.

Le numerose specie possono essere classificate come segue:

A — Habitat nel suolo; possono essere trovate nell'aria o nell'acqua: Sezione I[a] Saprophytica, Foulerton 1910.

B — Habitat nelle piante o negli animali: Sezione II[a] Parasitica, Foulerton 1910.

C — Habitat nel suolo, nelle piante o negli animali, ma descritte imperfettamente: Sezione III[a] Incertae sedis.

Sezione 1[a] — Saprophytica, Foulerton 1910.

Questa sezione può esser divisa in due sottosezioni:

Sottosezione 1[0]; **Majora**	Sottosezione 2[0]: **Minora**
1. cresce liberamente in condizioni artificiali a 22[0] e generalmente a 37[0] con poche eccezioni.	1. cresce moderatamente in condizioni artificiali a 22[0] e 37[0].
2. accrescimento largo ed esteso.	2. accrescim. abitualmente modico, circoscritto.
3. sviluppo di ife aeree dotate di efflorescenza.	3. sviluppo di ife aeree di colore scuro e di aspetto polveroso, secco.
4. odore di terra o di muffa sempre presente nelle colture.	4. odore di terra o di muffa debole o assente.
5. Peptonizzano generalmente la gelatina e il siero di sangue.	5. raram. peptonizzano la gelatina e il siero di sangue.
6. azione diastatica sempre presente.	6. azione diastatica abitual. presente.
7. filam. miceliali abitualmente grossi e ramificazioni più marcate che nella serie seguente.	7. filam. miceliali sono abitualmente più fini e le ramificazioni più rare che nella serie precedente.

Mi basta aver accennato ai caratteri differenziali di queste due sottosezioni e rimando chi volesse approfondire l'argomento al trattato di medicina tropicale di Castellani e Chalmers, interessando a noi assai più la:

Sezione 2° - Parasitica, Foulerton 1910.

La sezione può essere classificata in tre sottosezioni:

N.°	Intestazioni	Sotto.: 1 Maiora	Sottos.: 2 Minora	Sottos.: 3 Brevis
1	Coltivazione a 22° e 37°	facile	non difficile	difficile a 37° C. abitualmente a 22° C.
2	Accrescimento	Esteso	Circoscritto	Minimo
3	Efflorescenza	Cretosa	Polverosa	Abitualmente as.
4	Ramific. delle ife	Ben marcate	Poco marcate	Rare ife spesso bacilliformi
5	Spec. acido resist.	Rare	Comuni	Rare
6	Odore delle colt.	di terra o di muffa	Assente o debole come 1	Talvolta odore di muffa
7	Liquef. di gelatina e siero del sangue.	Spesso presente	Rara e abitual solo in uno dei due substrati	Spesso leggerissimi indizi
8	Patata	Cresce	Abitualm. cresce	Spesso non cresce
9	Azione diastasica	Spesso presente	Abitualm. assente	Sconosciuta

Sottosezione I^a - Maiora.

Contiene le seguenti specie:

1.° — *Nocardia Garteni* (Brumpt, 1910):
Cladothrix liquefaciens II - Garten, 1895.
Discomyces Garteni - Brumpt, 1910.

2.° — *Nocardia liquefaciens* (Hesse, 1892):
Cladothrix liquefaciens - Hesse, 1892.

Streptothrix liquefaciens (Hesse, 1892).
Streptothrix buccalis - Goadby, 1913, nec Roger, Bory, and Sartory 1909.

3.° — *Nocardia modoré* (Thiry, 1897):
Cladothrix modoré - Thiry, 1897.
Cladothrix polychromes - Thiry, 1897.
Actinomyces rubidaureus Lachner - Sandoval, 1898.

4.° — *Nocardia luteola* (Foulerton, 1910):
Streptothrix luteola - Foulerton, 1910.

5.° — *Nocardia appendicis* - Chalmers e Cristopherson, 1916.
Streptothrix hominis III° - Foulerton, 1910.
Streptothrix hominis IV° - Foulerton, 1906.

6.° — *Nocardia candida* (Petruschky, 1898):
Streptothrix candida - Petruschky, 1898.
Streptothrix gedanensis II° - Petruschky, 1898.
Streptothrix lathridii - Petruschky, 1898.

7.° — *Nocardia bovis* (Harz, 1877):
Actinomyces bovis - Harz, 1877.
Bacterium actino-cladothrix - Affanasieff, 1888.
Actinomyces hominis (Affanasieff, 1888).
Nocardia actinomyces De Toni e Trevisan, 1889.
Streptothrix actinomyces - Rossi-Doria, 1891.
Oospora bovis - Sauvageau e Radais, 1892.
Actinomyces bovis sulphureus - Gasperini, 1894.
Cladothrix actinomyces - Macé, 1897.
Discomyces bovis - Blanchard, 1900.
Streptothrix hominis III° - Foulerton, 1905; nec Foulerton, 1910.
Streptothrix hominis IV° - Foulerton, 1910; nec Foulerton, 1906.

8.° — *Nocardia graminarium* (Berestneff, 1891):
Streptothrix graminarium - Beresteneff, 1891.

9.° — *Nocardia rubra* - (Carabò, 1894):
Actinomyces rubra - Carabò, 1894.
Streptothrix rubra - Kruse, 1896.
Nec Actinomyces ruber - Krainecky, 1914.

10.° — *Nocardia lingualis* (Weibel, 1888):
Vibrio lingualis - Weibel, 1888.
Spirosoma lingualis - Migula, 1892.
Streptothrix lingualis - Bajardi, 1900.

11.° — *Nocardia odorifera* (Rullman, 1898):
Cladothrix odorifera - Rullman, 1898.

12.° — *Nocardia enteritidis* (Pottien, 1902):
Streptothrix enteritidis - Pottien, 1902.

Sottosezione II^a - Minora.

Le specie appartenenti a questa sottosezione sono:

1.° — *Nocardia farcinica* - Trevisan, 1889:
Bacillus du Farcin - Nocard, 1888.
Streptothrix farcinica - Rossi Doria, 1891.

2.° — *Nocardia somaliensis* (Brumpt, 1906):
Indiella somaliensis - Brumpt, 1906.
Indiellopsis somaliensis (Brumpt, 1913).
Discomyces somaliensis - Brumpt, 1913.

3.° — *Nocardia indica* (Kanthack, 1893):
Oospora indica - Kanthack, 1893.
Streptothrix madurae - Vincent, 1894.
Discomyces madurae - Vincent, 1895.
Nocardia madurae - R. Blanchard, 1895.
Micrococcus Pelletieri - Laveran, 1906.
Oospora Pelletieri - Thiroux e Pelletier, 1912.
Nocardia Pelletieri - Pinoy, 1912.
Nocardia Rivierei - Verdun, 1912 (?).

4.° — *Nocardia Leishmani* - Chalmers e Christopherson, 1916:

5.° — *Nocardia gedanensis* (Scheele e Petruschky, 1897):
Streptothrix gedanensis I° - Scheele e Petruschky, 1897.

6.° — *Nocardia convoluta* (Chalmers e Christopherson, 1916):

7.° — *Nocardia minutissima* (Burchardt, 1859:
Microsporum minutissimum - Burchardt, 1859:
Trichothecium - J. Neumann, 1868.
Microsporum gracile - Balzer, 1883.
Sporotrichum minutissimum - Saccardo, 1885.
Microsporoides minutissimum - Neveu Lemaire, 1908.
Discomyces minutissimus - Brumpt, 1910.
Oospora minutissima - Ridet, 1911.
Nocardia minutissima - Verdun, 1912.

8.° — *Nocardia Rosembachi* — (Kruse, 1896):
Streptothrix Rosembachi - Kruse, 1896.

9.° — *Nocardia canis* (Rabe, 1888):
Cladothrix canis - Rabe, 1888.
Streptothrix caprae - Silbershmidt, 1899.

10.° — *Nocardia asteroides* (Eppinger, 1890):
Cladothrix asteroides - Eppinger, 1890.
Streptothrix Eppingeri - Rossi Doria, 1891.
Oospora asteroides - Sauvageau e Radais, 1892.
Nocardia asteroides - R. Blanchard, 1895.
Streptothrix hominis - Sabrazès e Rivière, 1895.
Actinomyces asteroides - Mac Callum, 1902.
Dicomyces asteroides - Brumpt, 1906.
Streptothrix Freieri - Masgrave e Clegg, 1907.
Discomyces brasiliensis - Lindenberg, 1909.

11.° — *Nocardia hominis* (Berestneff, 1897):
Nec Actinomyces hominis - Bostroem Sinonimo d. N. Bovis.
Nec Actinomyces hominis - Affasanieff = N. bovis.
Nec Actinomyces hominis - Wolf e Israel = N. Israeli.

Nec Streptothrix hominis - Sabrazes e Rivière=N. asteroides.
Nec Streptothrix hominis - Hayo Bruns, 1899.
Nec Streptothrix hominis - Foulerton, 1902.
Nec Streptothrix hominis IIª - Foulerton, 1910.
Nec Streptothrix hominis IIIª - Foulerton, 1905=N. bovis.
Nec Streptothrix hominis IVª - Foulerton, 1910=N. bovis.
Nec Streptothrix hominis IIIª - Foulerton, 1910.

12.° — *Nocardia nigra* (Castellani 1913): —
Sinonimo Streptothrix nigra - Castellani 1913.

13.° — *Nocardia Pijperi* - Castellani e Chalmers, 1918.

Sottosezione IIIª - Brevis.

1.° — *Nocardia valvulae* (Luginger, 1904):
Streptothrix valvulae destruens bovis - Luginger, 1904.

2.° — *Nocardia Ponceti* - Verdun, 1912.

3.° — *Nocardia buccalis* (Roger, Bory, Sartory, 1909).
Oospora buccalis - Roger, Bory, Sartory, 1909.
Nec Streptothrix buccalis - Goadby, 1903

4.° — *Nocardia pulmonalis* (Roger, Bory, Sartory, 1909).
Oospora pulmonalis - Roger, Bory, Sartory, 1909.

5.° — *Nocardia Dassonvillei* - Brocq-Rousseu, 1907.

6.° — *Nocardia Krausei* (Chester, 1901):
Streptothrix Krausei - Chester, 1901.

7.° — *Nocardia Foulertoni* - Chalmers e Christopherson, 1916.
Streptothrix hominis - Foulerton, 1902.
Streptothrix hominis Iª - Foulerton, 1910.

8.° — *Nocardia londinensis.*
Streptothrix hominis II[a] - Foulerton, 1906.

9.° — *Nocardia Lignieresi* (Brumpt 1910):
Actinobacillus Lignieresi - Brumpt, 1910.

10.° — *Nocardia Bruni* - Chalmers e Cristopherson, 1916.
Streptothrix hominis - Hayo Bruns, 1899.

11.° *Nocardia Berestneffi,* nuovo nome:
Streptothrix caso 1 e 2 - Berestneff, 1897.

12.° — *Nocardia equi* (Dean, 1900):

Sezione III[a] - Incertæ sedis.

1.° — *Actinomyces lacertae* - Terni, 1891.
2.° — *Streptothrix pseudotubercolosa* - Flexner, 1898.
3.° — *Streptothrix* di Bonvicini, 1899.
4.° — *Streptothrix polychromogenes* - Vallée, 1900.
5.° — *Actinomyces bicolor* - Trollender, 1903.
6.° — *Nocardia liguire* - Urizer, 1914.
7.° — *Actinomyces verrucosus* - Adler, 1914.
8.° — *Nocardia Lasserei* - Verdun, 1912.
9.° — *Nocardia decussata* - Langeron et Chevalier, 1912.
10.° — *Actinomyces muscolorum suis* - Duncker.
11.° — *Actinomyces pseudotubercolosis* Hamm et Keller.
12.° — *Discomyces Holmesi.*
13.° — *Streptothrix gelatinosa.*
14.° — *Streptothrix aquatilis.*
15.° — *Streptothrix Lehmann.*
16.° — *Streptothrix chondri* - Olsen, 1897.
17.° — *Nocardia urinaria* - Pijper 1918.

TAVOLA DIAGNOSTICA per la specie della Sez. Parasitica, sottosez. Majora
(Da CASTELLANI & CHALMERS)

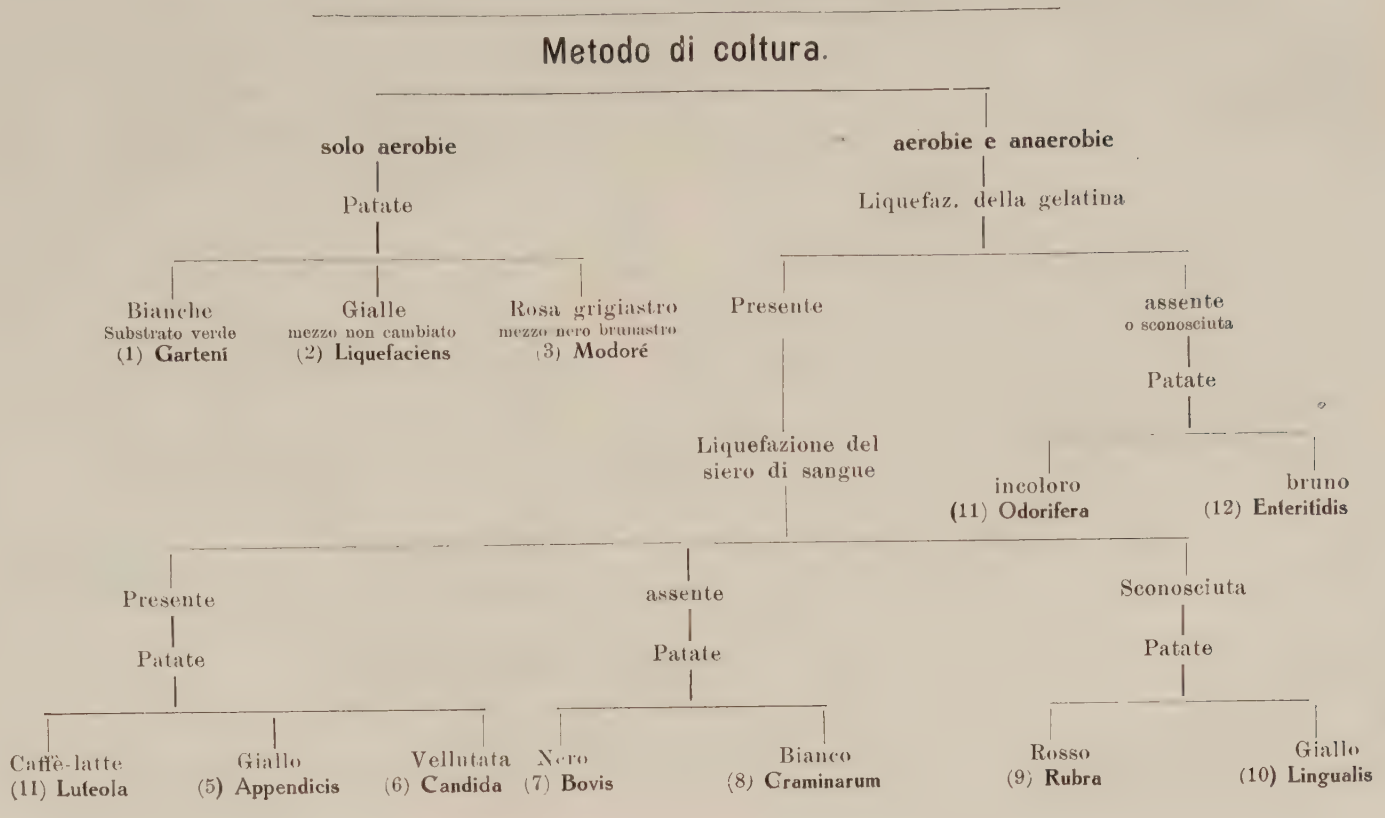


TAVOLA DIAGNOSTICA per la specie della Sez. Parasitica, sottosez. Minora
(Da CASTELLANI & CHALMERS)

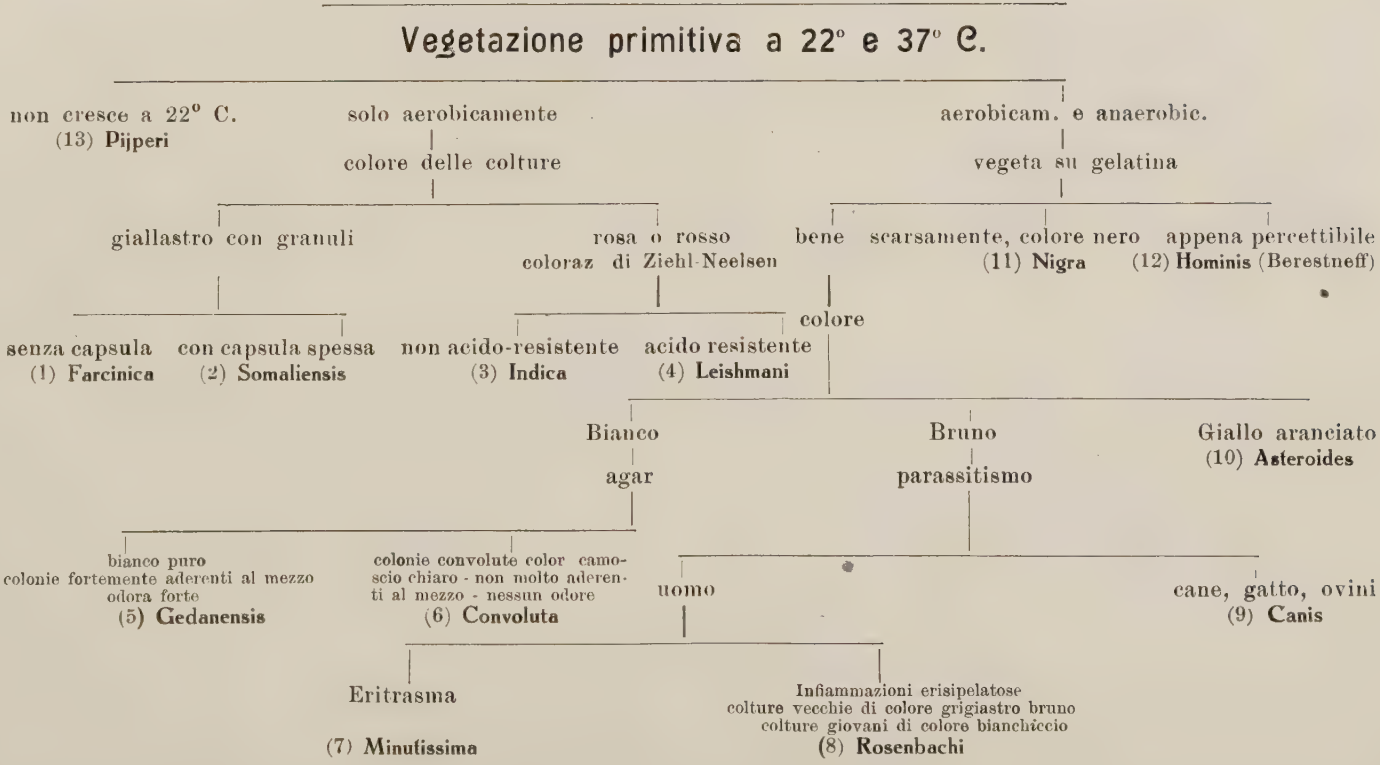


TAVOLA DIAGNOSTICA per la specie della Sez. Parasitica, sottosez. Brevis

(Da CASTELLANI & CHALMERS)

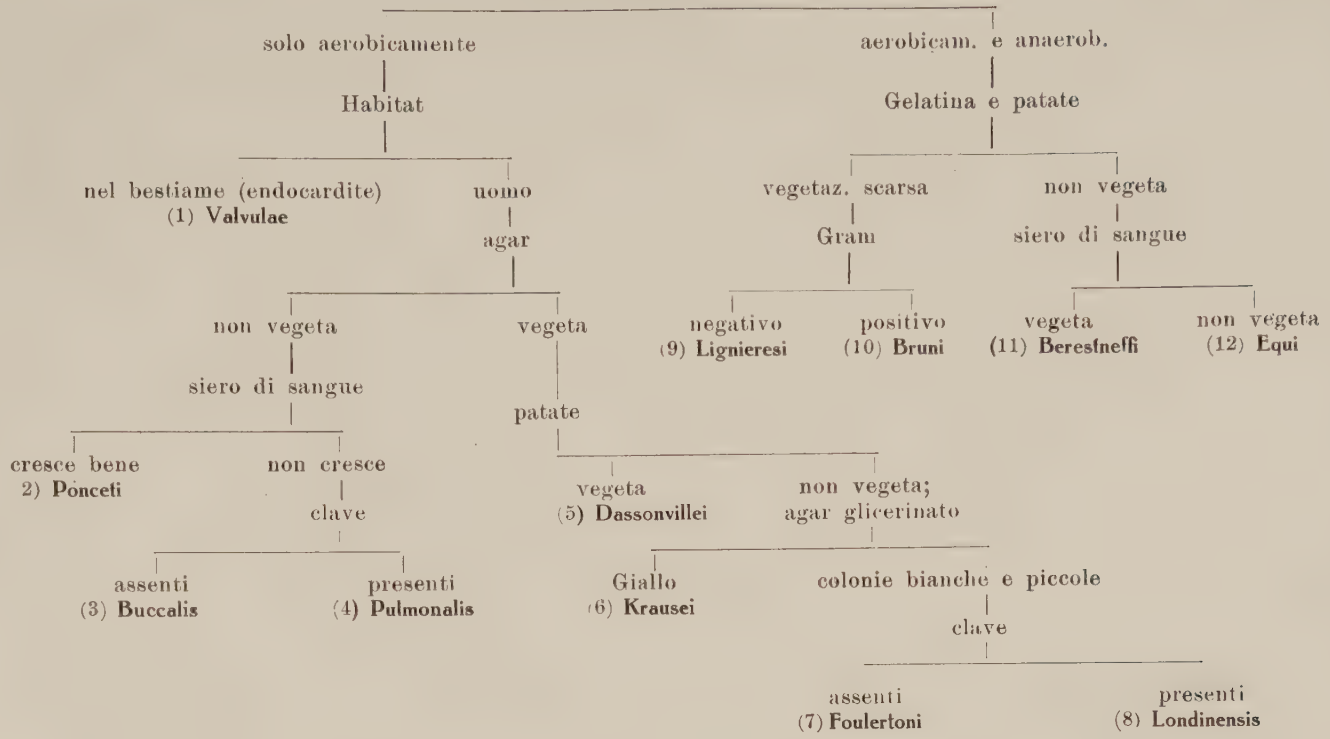
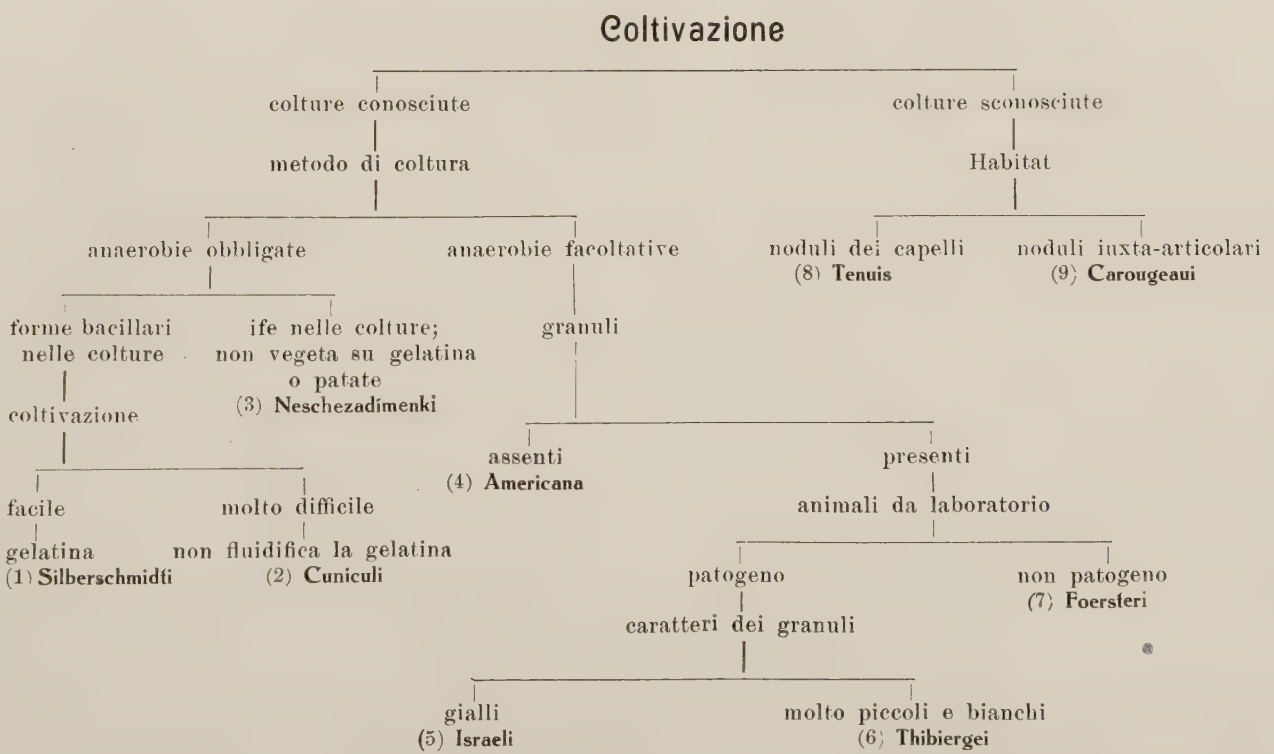


TAVOLA DIAGNOSTICA delle specie appartenenti al genere **Cohnistreptothrix** Pinoy 1911

(Da CASTELLANI & CHALMERS)



Le specie del genere Nocardia che interessano il nostro studio sono:

Nocardia bovis - Harz, 1877.

Sinonimi: Actinomyces bovis Harz, 1877; Discomyces bovis Rivolta, 1877; Bacterium actino-cladothrix Affanasieff, 1888; Nocardia actinomyces Toni e Trevisan, 1889; Streptothrix actinomyces Rossi-Doria 1891; Oospora bovis Sauvageau e Radais, 1892; Actinomyces bovis sulphureus Gasperini, 1890; Nocardia bovis R. Blanchard, 1895; Cladothrix actinomyces Macé, 1897; Discomyces bovis R. Blanchard, 1900; Streptothrix Spitzi Lignières e Spitz, 1903; Nocardia bovis Vuillemin, 1912.

È la causa di molti casi di actinomicosi nell' uomo e nei bovini e del micetoma actinomicotico.

Il micete cresce facilmente sull'agar glicerinato e semplice, gelatina, brodo, patata ed altri mezzi. L'optimum di temperatura è da 35° a 37°; sull'agar glicerinato cresce abbastanza rapidamente dando origine a piccole colonie secche granulari, bruno giallastre che confluiscono. È Grampositivo ma non acidoresistente.

Il micete vive da saprofita sulle spighe di alcuni cereali come il Phleum pratense L., l'Hordeum murinum L., ecc.

La riproduzione sperimentale dell'infezione mediante inoculazioni di colture pure generalmente non riesce. Lignières e Spitz (1) nel coniglio e nella cavia ottennero risultati positivi ponendo asetticamente nel peritoneo dei piccoli cubi di coltura su agar; osservarono così focolai purulenti più o meno estesi con aderenza delle anse intestinali, ma molto probabilmente il loro micete appartiene al gruppo Cohnistreptothrix.

Le inoculazioni negli animali da esperimento dànno risultato positivo se con la N. bovis vengono inoculati altri germi (Bact. fusiforme, Bact. comitans., piogeni) che per sè soli non riuscirebbero patogeni. V. pag. 197.

---

(1) J. LIGNIÈRES et G. SPITZ — Contrib. à l'étude des affect. conn. sous le nom d'actinom. - Arch. Parasitol. T. VII, 1903.

Varietà — Gasperini descrive tre varietà: N. bovis sulphurea, N. bovis sulphurea-alba, N. bovis luteo-rosea. Caminiti descrisse come nuova specie N. Lanfranchii L. Sanila la quale non è che una varietà di questa Nocardia.

Nocardia asteroides - Eppinger, 1890.

Sinonimi — Cladothrix asteroides Eppinger, 1890; Streptothrix Eppingeri Rossi Doria 1891; Oospora asteroides Sauvageau e Radais, 1892; Nocardia asteroides R. Blanchard, 1895; Discomyces Freeri Musgrave e Clegg, 1907; N. brasiliensis Lindenberg, 1909.

I filamenti miceliali sono sottili (0,2 μ in larghezza); gli articoli miceliali facilmente si dissociano ed allora essi hanno un aspetto bacilliforme. È acidoresistente ed è molto simile al bacillo della tubercolosi, ma cresce molto più rapidamente sui mezzi ordinari, è strettamente aerobio.

Le inoculazioni nei conigli e nelle cavie producono una forma di pseudo tubercolosi istologicamente indistinguibile dalla vera tubercolosi.

Degne di esser ricordate le esperienze di Nakayama (1) che nelle cavie vide stabilirsi, dopo una prima inoculazione, uno stato di ipersensibilità della durata di 3-4 settimane; ad una seconda inoculazione gli animali soccombono rapidamente. Tale stato di ipersensibilità non è strettamente specifico: gli animali inoculati nello stesso modo con bacilli tubercolari sono ipersensibili ad una seconda inoculazione fatta colla N. aster. Reciprocamente animali inoculati una prima volta con N. a. sono ipersensibili ad una seconda inoculazione di bacilli tubercolari e soccombono rapidamente ad una tubercolosi generalizzata.

Nocardia pulmonalis - H. Roger, Bory e Sartory, 1909.

Nello stato parassitario possono apparire in forma di corpi bacillari di circa 0,5 μ di diametro. Nelle colture (brodo mal-

(1) H. NAKAYAMA — Impfvers. mit Aktin. asteroides Epp. am Meersch. zgl. Betr. z. Frage d. Ueb. empfindl. — Arc. f. Hyg. T. LVIII 3° H., pag. 207.

tosato) appaiono sottili filamenti miceliali di 0,5 μ di diam. alcuni ramificati, altri terminanti in formazioni claviformi. Alcuni fili miceliali sono fragilissimi, e si frammentano in file di corpi bacillari o simili a cocchi.

Questa Nocardia causa un tipo di pseudo-tubercolosi. Nell'espettorato occasionalmente si possono trovare granuli bianchi (1).

A. Bailly (2) in due casi di lesione polmonare isolò una Oospora (Nocardia) pulmonalis Roger, Bory e Sartory, e una specie nuova da lui designata col nome di *Oospora catarrhalis.*

Questo micete è aerobio, vegeta su carota, gelatina e agar ordinario, in agar zuccherato e specialmente su brodo maltosato ma non su patata. L'opt. di temperatura è tra 32° e 35°. Non dà velo sui mezzi liquidi, la gelatina non è liquefatta: non fu ricercata l'azione fluidificante nel siero coagulato. La colorazione delle colonie è variabile ma sempre oscura: grigiastra su gelatina, nerastra sull'agar, cioccolata nella carota.

Patogeno pel coniglio e la cavia, nei quali dà una pleurite purulenta.

La reaz. agglutinante fu negativa, mentre utilizzando come antigene una cultura vivente, il complemento venne deviato.

I caratteri botanici e culturali finora ancor non molto definiti non ci permettono di classificare più esattamente questo micete.

Nocardia Pijperi - Castellani e Chalmers, 1919.

Scoperta e descritta da Pijper (3) in un caso di bronchite cronica nel Sudafrica. Il fungo, non mobile, Grampositivo,

---

(1) ROGER, BORY e SARTORY — Note sur une nouvelle Oospora pathog. (O. pulmonal.) - C. R. Soc. de Biol. 1909, pag. 150.

(2) A. BAILLY — Contrib à l'étude des mycoses pulmonaires. Étude d'une nouvelle espèce d'Oospora : Oospora catarrhalis n. sp. - Tesi di Strasburgo (Farmacia) 1921.

(3) A. PIJPER — A case of Nocardiasis — Folia Microbiologica, dic. 1917, pag. 4 - Ref. in Bull. Inst. Past. 1918, pag. 637.

non acidoresistente, cresce su agar comune dando origine a colonie bianchicce che diventano visibili dopo 48-72 h. Le colonie crescono in ampiezza, diventano lentamente di aspetto cartilaginoso, e molto aderenti al mezzo; la superficie è ondulata. Il fungo non cresce su gelatina nè su agar maltosato di Sabouraud. Il brodo rimane limpido, l'accrescimento ha luogo al fondo. Può vegetare anche in anaerobiosi.

È patogeno per le cavie per inoculazioni intraperitoneali: si sviluppano noduli nel peritòneo, costituiti da una parete esterna di cellule epitelioidi e leucociti che circondano una cavità piena di materiale fluido in cui si trovano colonie di funghi stellati.

Nocardia candida - Petruschky, 1901.

Trovata nello sputo.

Nocardia odorifera - Rullman e Perutz, 1908.

Trovata da Rullman in un caso di bronchite cronica; è semplicemente un sinonimo di N. chromogena Gasperini.

Nocardia fusca - Karwacki, 1911.

Isolata da Karwacki dallo sputo di un tubercolotico (1). Essa dà un velo sui mezzi liquidi che imbrunisce col tempo. Il pigmento passa nel mezzo dandogli una tinta rosso bruna da principio, bruno scura poi. Lo sviluppo su mezzi solidi è precario.

Nocardia carnea - Rossi-Doria, 1891.

Isolata da Baldoni in un caso di bronchite cronica (2) con cachessia progressiva. Negli sputi notò la presenza di fila-

---

(1) L. KARWACKI — Fréquence des Streptothricées dans des crachats tubere. - C. R. Soc. de Biol. 1911, pag 180.

(2) A. BALDONI — Su di un caso di Streptotricosi umana dovuta alla Strept. carnea. - Giornale R. Soc. Ital. di Igiene, 1919, pag. 22.

menti lunghi e ondulati ramificantisi dicotomicamente e acido-resistenti. Le colonie sono di color rosso.

L' inoculazione sottocutanea alla cavia ed al coniglio provocò la morte degli animali da 11 giorni a 2 mesi di tempo. Le lesioni più gravi avevano sede nel fegato e nella milza, che erano pieni di noduli bianco grigiastri.

Genere Cohnistreptothrix - Pinoy, 1911.

Sono Nocardiaceae che vegetano benissimo anaerobicamente; possono anche crescere in aerobiosi; abitualmente difficili a coltivare, non producono artrospore. Nel 1891 Wolff e Israël pubblicarono un resoconto di una Streptothrix isolata da essi in due casi di actinomicosi nell'uomo, rispettivamente dai polmoni e da un tumore retromascellare. Questo organismo era considerato differente dalla N. bovis pel fatto che cresceva meglio in anaerobiosi, che le ramificazioni erano assenti, e che le inoculazioni negli animali davano regolarmente risultati positivi. Queste tre caratteristiche indussero Kruse nel 1896 a stabilire per esso una nuova specie sotto il nome di Streptothrix Israëli. Ma nel 1911 Pinoy per le ragioni che già esponemmo fondò un nuovo genere: Cohnistreptothrix con l' organismo di Israël come specie tipo (C. Israëli).

Cohnistreptothrix Israëli - Kruse, 1896.

Sinonimi: Streptothrix Israëli Kruse, 1896; Cohnistreptothrix Israëli Pinoy 1911. Trovata in alcuni casi di actinomicosi dell' uomo e del bestiame.

Differisce dalla N. bovis per essere strettamente anaerobiotica.

Le inoculazioni di colture pure dànno lesioni actinomicotiche mentre tali lesioni sperimentali non sono state ottenute con la N. bovis.

Wright sostiene che la Cohnistr. Israëli è la causa reale dell' actinomicosi, mentre la N. bovis sarebbe solo un saprofita inquinante. È però molto più accettabile l' opinione di

Pinoy esser l'actinomicosi dovuta a parecchi germi: nell'uomo Pinoy stesso trovò N. bovis e C. Israëli; nei buoi C. Israëli nella maggior parte dei casi, ma anche N. bovis.

Da quanto finora abbiamo esposto possiamo dire che miglior cosa sarebbe denominare le affezioni causate da questa famiglia di funghi come « Nocardiasi ». Se pur tuttavia vogliamo conservare per consuetudine nella nomenclatura nosologica il nome di actinomicosi, (la quale, ripeto, al lume delle nostre cognizioni odierne non ha alcun significato scientifico esatto) possiamo definire le *actinomicosi* come *malattie comuni agli uomini e a certe specie animali, dovute alla penetrazione nell' organismo di miceti appartenenti alla famiglia delle Nocardiacee.*

Cadono, ed a ragione, i nomi di streptotricosi, discomicosi, oosporosi, ecc. e *non esiste una actinomicosi, ma delle actinomicosi.*

La relativa uniformità del quadro clinico prodotto dai parassiti di questa famiglia di funghi autorizza a raggruppare le infezioni da Nocardia e da Cohnistreptothrix in un' unica sindrome. È necessario però che il clinico non dimentichi che i parassiti dei due generi hanno ciascuno una distinta fisionomia batteriologica.

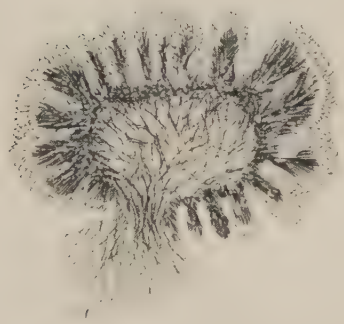
La ricchissima — forse troppo ricca — congerie di materiale raccolto da numerosissimi Autori, in gran parte incompleto, non mi permette di addentrarmi in una critica troppo minuta: in parte questa fu già esposta addietro, vi tornerò a mano a mano me se ne presenterà l' occasione, ma per poter dare un quadro chiaro e per quanto possibile completo di queste affezioni è necessario che sfrondi molte osservazioni imponendomi un lavoro di sintesi piuttosto che un' arida minuta analisi.

Aspetto nei tessuti

Nel pus che sorte dalle lesioni attraverso tragitti fistolosi si possono scorgere ad occhio nudo dei granuli minutissimi di 1,4 di mm. di diametro in media, e che, se agglomerati, possono raggiungere il volume di un grano di miglio. Il loro

colore varia a seconda dell' età: grigiastri all' inizio, poi giallo solfo, infine brunastri: sono assai friabili. A debole ingrandimento hanno un aspetto moriforme. Studiati più accuratamente, su sezioni o dopo dissociazione, questi granuli si mostrano costituiti da una massa centrale formata da un fitto intreccio miceliale e da una corona periferica di pic-

Granulo un po' ingrandito.



Sezione longitudinale di una granulazione actinomicotica.
Nocardia bovis [da Boström].

coli corpi a clava a disposizione radiata. I filamenti miceliali sono fini, di calibro regolare, di 1 a 2 μ di diam., rettilinei o ondulati, ramificati dicotomicamente, non settati, ma spesso frammentati in segmenti molto corti simili a bacilli. Essi sono formati da una membrana molto sottile e da un contenuto protoplasmatico granulare senza nuclei; si colorano facilmente coi colori di anilina e sono Gram-resistenti.

Alla periferia della massa miceliale i filamenti prendono una disposizione radiata e terminano ognuno con un rigonfiamento a forma di clava. Queste clave da 4 a 12 μ di lunghezza 2-4 μ di spessore sono semplici o ramificate a dito di guanto. Col metodo del Gram la periferia si scolora, l'asse solo ritiene il violetto: questo asse sembra rappresentare la terminazione

del filamento miceliale circondato da una membrana ispessita, variamente stratificata; questa si colora in rosa vivo con l'eosina, in rosso con il picrocarminio e assume lo Ziehl: essa è acidoresistente come il bacillo di Koch. Il significato di queste clave è molto discusso: furono da principio considerate come organi di fruttificazione (conidii), poi come forme di involuzione, di degenerazione.

D'accordo con Boström la maggior parte degli autori le considerano come organi di difesa, perchè queste clave non esistono che nei miceti vegetanti nei tessuti animali; non se ne trovano nelle colture, a meno che queste non siano addizionate di sangue, mezzo poco favorevole alla vegetazione del parassita (Wright). L'ispessimento della membrana perimiceliale che costituisce la clava sarebbe analoga alla capsula elaborata da certi bacteri per difendersi contro le reazioni dell'organismo che invadono.

Lignières crede che le clave non siano formate da un ispessimento della membrana avvolgente, ma da una gemmazione del protoplasma miceliale e Brumpt (1), che ne divide l'opinione, pensa che l'aspetto di filamento assiale colorato col Gram sia un reperto artificiale: tutta la clava avrebbe per lui una struttura omogenea e sarebbe costituita dall'ipertrofia dei rami periferici giovani e non degenerati che si diffondono nel tessuto dell'organismo invaso per attingervi nutrimento: sarebbero, in una parola, gli organi nutritivi del parassita.

Ma questa ipotesi non ha a proprio sostegno nessun dato neppure di analogia e noi ci atterremo all'opinione di Boström e di Wright, tanto più che Mertens (2) con inoculazioni di materiale proveniente da una nocardiasi cervicale, praticata nella camera anteriore dell'occhio del coniglio, ottenne la dimostrazione che le formazioni a clava sono il risultato di un processo di degenerazione che invade una parte o la totalità dei filamenti del micete iniettato.

Debbo far notare come spesso nel pus di focolai suppurativi, non si trovino le caratteristiche granulazioni, ma solo

---

(1) BRUMPT — Les mycétomes - Tesi di Parigi 1906.

(2) VICTOR MERTENS — Beitr. zur Aktinomycosenforschung - Zeitschr. f. Hyg. 13 gennaio 1913.

delle forme filamentose, mentre i caratteri clinici e colturali sono quelli di una nocardiasi: questo fatto fece proporre da qualche A. la denominazione di Actinomicosi atipica pseudotubercolosa (Schabad (1), Haberson e Hichens (2)) ritenuta dovuta ad un microorganismo che per la sua proprietà starebbe di mezzo fra l'actinomicosi ed il bacillo della tubercolosi.

Azione patogena sperimentale.

L'inoculazione sperimentale dei miceti del genere Nocardia, come abbiamo già visto, di regola fallisce, tanto coi prodotti patologici quanto colle colture ed è singolare il contrasto esistente tra la gravità delle lesioni spontanee e l'innocuità delle inoculazioni sperimentali. L'inoculazione dei miceti del genere Cohnistreptothrix dà invece più facilmente risultati positivi. Israël con l'inoculazione di prodotti patologici umani nel peritoneo di conigli, potè ottenere una peritonite cronica con grani gialli nell'epiploon. Occorre però tener presente che spesso la inoculazione di materiale proveniente direttamente dalle lesioni può uccidere rapidamente gli animali da esperimento per setticemia dovuta a numerosi microorganismi piogeni che pullulano nel materiale stesso (infezioni secondarie). Déléarde, che usò culture pure, dimostrò che le lesioni sperimentali si ottengono molto più facilmente se col materiale inoculato si inoculi anche un corpo estraneo (3) e Lignières e Spitz, per il micete da loro isolato e che deve esser posto molto vicino alla Cohnistr. Israëli, ottennero risultati positivi ponendo asetticamente nel peritoneo di conigli e di cavie dei piccoli cubi di coltura su agar (4).

---

(1) J. A. SCHABAD — Actinom. atypica pseudotuberc. - Zeitschr. F. Hyg. 31 magg. 1904, pag. 41.

(2) HABERSON and HICHENS — A case of pseudoactinom. - Soc. Patol. Londra 20 nov. 1910, Ref. in Riv. crit. di Clin. Med. 1900, pag. 883.

(3) DÈLÈARDE — De l'actinomycose humaine - Tesi di Lilla 1895 1896.

(4) LIGNIÈRES et SPITZ — Contrib. à l'ètude des affect. connues sous le nom d'actinomyc. Arch. de Parasitologie, t. VII, 1903.

Recentemente Klinger, Lieske, Seitz richiamarono l'attenzione sui bacteri concomitanti e ne dimostrarono sperimentalmente l' importanza sul decorso dell' infezione. Chiurco confermò tali risultati sperimentando con N. bovis e piogeni, ma di ciò tratterò più diffusamente avanti (v. pag. 197).

Tossine.

Le esperienze di Déléarde che tendono a stabilire l' esistenza di esotossine diffusibili nel mezzo non sono molto probative poichè occorrono dosi enormi per ottenere un effetto patogeno.

Purpura (1) nel 1912 comunicò al XXV° Congresso dei Chirurghi italiani le proprie esperienze eseguite iniettando nelle cavie il filtrato di brodoculture di una Streptothrix violacea che aveva isolato da spighe di grano ; sperimentò inoltre col nucleoproteide dello stesso germe e giunse alle seguenti conclusioni : nel filtrato di brodocolture delle streptotrichee si trovano tossine che producono una grave intossicazione e la morte delle cavie in pochi giorni.

Le tossine contenute nel filtrato determinano intense iperemie, gravi alterazioni delle pareti vasali con emorragie che possono essere profuse e, da sole, mortali; determinano inoltre gravi fatti degenerativi e necrobiotici nelle cellule proprie di organi nobili. Il nucleoproteide esercita una grave azione tossica nelle cavie anche alla dose di 2 milligr. per 10 gr. di peso di animale e determina presto la morte. Esso ha un'azione tossica e proteolitica per cui si verificano forti iperemie, gravi alterazioni delle pareti dei vasi, con emorragie, fenomeni degenerativi e necrobiotici negli elementi propri di organi indispensabili alla vita.

Dold e Aoki (2) ottennero sperimentalmente dai miceti del gruppo delle Nocardiaceae la produzione negli animali da esperimento di anafilotossine.

---

(1) F. PURPURA — Sulle tossine delle Streptotrichee - XXV Congresso di Chirurgia, Roma, 1912.

(2) H. DOLD u. K. AOKI — Ueb. die Bild v Anaphilotox. aus.... Aktinom. ecc. - Zeitschr. F. Immun. I orig. t. XIII, pag. 200.

Habitat saprofitico delle Nocardiaceae.

I miceti di questo gruppo sono largamente sparsi nella natura in tutto il mondo. Dagli studi di Conn (1) sembra esser il terreno l' habitat naturale delle specie saprofitiche: esse costituiscono il 20 per cento della flora batterica totale del terreno coltivato e il 37,5 per cento di quella del terreno a prato. Conn studiò 300 colture classificate in 60 differenti tipi (il numero reale delle specie nel suolo dev' essere due o tre volte maggiore) utilizzando come terreno nutritivo dell' agar con 1 per cento di glicerina e di acido malico e citrico.

Numerose osservazioni cliniche dimostrano l'azione preponderante dei grani di cereali come agenti d'inoculazione della malattia, e quantunque qualche autore non sia riuscito a dimostrare l'esistenza sui vegetali (Bécue), Bellisari (2) potè constatare che sulle polveri, residui di vegetali (grano, avena, fagioli, canapa) la proporzione di Nocardiaceæ che si mostrarono anche patogene per i conigli, relativamente a quelle dei batteri, era talvolta notevole (in un campione di polvere di grano 24 colonie di Noc. contro 17 di bacteri).

Si sa che miceti possono esistere, anzi esistono normalmente allo stato saprofitico nella cavità boccale umana, e Wright (3) pensa che i microorganismi agenti delle nocardiasi siano ospiti della bocca e del tubo digerente, dove esisterebbero sotto forma bacillare e diverrebbero patogeni quando vengano introdotti nei tessuti da corpi estranei. Dopo il Wright, Karwacki (4) richiamò l' attenzione dei patologi sulla frequenza delle forme di Streptothrix negli sputi dei tubercolosi, nei quali ammalati, a mio avviso, avrebbero importanza come forme sovrapposte all' infezione primitiva.

---

(1) H. JOEL CONN — Soil Flora Studies - II Journ. of Bacter. t. II, pag. 137.

(2) G. BELLISARI — Sulla presenza e sulla patog. di Streptotrichee nelle polveri residui di vegetali - Ann d' Igiene sperimentale, t. XIV, f. 3, pag. 467.

(3) J. H. WRIGT — The biologie of the microorg. of Actinomycosis - Bull. of the Massach. gen. Hosp., 1, I, N. 1, e Jorn. of med. Res. maggio 1905.

(4) L. KARWACHI — Fréq. des Strept. dans des crachats tuberc. - C. R. Soc.; Biol. 1911, pag 180.

Etiologia.

Le Nocardiaceae possono penetrare nell' organismo per diverse vie :

a) *Via digerente.* — Nella grande maggioranza dei casi l' inoculazione avviene attraverso la mucosa boccale ed è probabile che essa avvenga per mezzo di frammenti di paglia o ariste di grani, di cereali inquinati di spore del parassita che feriscono la mucosa durante la masticazione. Nei due terzi dei casi infatti le lesioni hanno sede nella mucosa bucco-faringea o nelle sue immediate vicinanze: ecco perchè le Nocardiasi sono frequenti negli erbivori, abbastanza rare negli onnivori, non colpisca gli animali carnivori, e perchè negli uomini esse colpiscano prevalentemente i contadini e spesso gli individui che hanno l'abitudine di masticare delle spighe o degli steli di cereali (Reverdin, Fischer, Guermonprez e Augier) (1). A questo proposito è dimostrativa l'osservazione di Langer (2) che ebbe in cura un ragazzo di 13 anni per una forma di nocardiasi polmonare e dell' esofago dalla cui anamnesi risultò aver il paziente 5 mesi prima ingoiato una spiga di frumento. Di più: Boström, Illich, Soltman, Wolffler, Schwartz trovarono frammenti di vegetali (spighe di grano) nelle lesioni actinomicotiche umane e Piana notò lo stesso fatto negli animali. Partsch, Israël, Silberschmidt ritengono che i denti cariati possano servire di porta d' entrata pel parassita, ma Poncet e Bérard ritengono eccezionale tale via.

In certi casi le Nocardiaceae possono attraversare le prime vie digerenti senza arrestarsi per fissarsi nell' esofago o nell' intestino : probabilmente il veicolo è formato o da una spiga di grano deglutita (Faltzmann Bertha) o dagli alimenti stessi : latte (Bollinger), uova (Artault), pane mal cotto o carne di animali infetti (?).

---

(1) Citati da Laederich nel Nouveau Traité de médecine di Roger, Widal, Teissier.

(2) LANGER — Ueber Strept. Oesofagi bei einen 13 - J. Knaben-Zeitschr. f. Hyg. Bd. 47, 1904.

b) *Via cutanea.* — Müller e Sabrazès videro svilupparsi la malattia in seguito ad una scalfittura prodotta da una spiga o da una scheggia di legno. Ogni lesione cutanea può essere secondariamente infettata da Nocardiacee; è probabilmente questo il meccanismo di infezione da animale ad uomo: Hartmann, Glaser, Suhrs, Poncet, Vallas, Bérard videro contadini colpiti dalla malattia dopo aver curato animali infetti. Il contagio da uomo ad uomo fu segnalato una sola volta da Baracz.

c) *Via respiratoria.* — Le Nocardiaceae possono penetrare direttamente nelle vie respiratorie con l'inalazione di polveri cariche di spore, fatto, questo, potuto constatare da Boström nei mietitori durante la battitura dei cereali: e su 39 pazienti di Foulerton (1) la maggior parte erano contadini o persone che avevano da maneggiare fieno o paglia.

Langer (l. c.) ritiene plausibile questo modo d'infezione: nelle panetterie il pane caldo quando esce dal forno viene strofinato con mazzi di spighe per renderlo lucido, particelle di spighe cariche di parassiti possono venire inalate e rappresentare la sorgente dell'infezione. Se la pratica della strofinatura del pane è comune in Germania, non mi risulta esserlo da noi.

In qualche caso la penetrazione di corpi estranei nelle vie respiratorie, veicolo del parassita, risulta chiaramente dall'anamnesi dei pazienti: Callender e Coupal (2) descrivono il caso di un medico di 53 anni al quale, due anni prima della morte, penetrò nel bronco destro un frammento di vertebra di pollo. Sopravvennero due attacchi di polmonite destra e il paziente cadde in preda ad una cachessia progressiva e morì dopo aver presentati sintomi di embolia ed accidenti cerebrali. L'autopsia fece trovare il corpo straniero e mostrò l'esistenza di un focolaio polmonare con ascessi metastatici al cervello, ai reni, alla pelle; dal pus degli ascessi si isolò in coltura pura una Nocardia strettamente aerobia, Grampositiva.

---

(1) FOULERTON — Deut. Med. Wochenschr. 1906, N. 30.

(2) G. R. CALLENDER and J. F. COUPAL — An unusual case of Nocardiasis Journ. inf. dis. 1922 pag. 601.

Petruschky (1) trovò funghi appartenenti alle Nocardiaceae su scarafaggi trovati sotto tappeti, sulle pareti delle camere di pazienti di forme polmonari sicuramente molte settimane prima dell'inizio della malattia.

Abbiamo già visto che Wright e Karwacki osservarono Nocardiaceae l'uno ospiti normali della bocca, l'altro negli sputi di tubercolotici. A questi dobbiamo aggiungere Baiardi (2) De Grazia (3) (in esami di sputi di cardiaci) Roger, Bory e Sartory (4) (in svariate affezioni dell'apparato respiratorio).

Con questo non si è detto che le Nocardiaceae si possano considerare come ospiti assolutamente innocui; la loro azione patogena che provoca lesioni distruttive gravi nei tessuti invasi fu chiaramente dimostrata da numerose esperienze negli animali (Loghem (5), Sanfelice (6)). Per Colebroock (7) come per Wright il vero agente patogeno dell'actinomicosi sarebbe l'organismo di Wolff e Israël (Cohnistr. Israëli), anaerobio e fragile che non esiste nella natura. E Colebroock per spiegare la patogenesi dell'infezione, crede possibile che le lesioni prodotte da frammenti organici sulle mucose favoriscano l'infezione da parte di questi parassiti che probabilmente si trovano già presenti nella bocca, sui denti, o nelle amigdale allo stato saprofitico.

Abbiamo però visto che tali vedute, troppo ristrette, sono state combattute da Pinoy con dati di fatto.

---

(1) PETRUSCHKY — Die pathog. Thricomyceten in Handb. d. Pathog. Mikrorg. - Kolle und Wassermann, 1902.

(2) BAIARDI — Streptothrix lingualis - Ctrlblt. f. Bakter. I - orig. Bd. 35, 1904.

(3) DE GRAZIA — I microorg. dei polmoni nei cardiaci - Rif. med. 1903, N. 26.

(4) ROGER, BORY et SARTORY — Les Oosporoses - Arch. de Médec. expérim. Ref. in Cntrlbl. f. Bakter., Bd. 45, 1910.

(5) LOGHEM. — Zur Kausuistik d. Streptothrixpiämie Ctrlbl. f. Bakter; orig. Bd. 40, H. 3.

(6) SANFELICE — Streptothrix pseudotuberculosa - Ctrlbl. f. Bakt. orig. Bd. 38, 1905. Ueber die in Trachea gehimpftenen Blastomyceten pathol. Wirk. Centralbl. f. Bakter. orig. Bd. 41, 1906.

(7) COLEBROOK — The Lancet 30 aprile 1920.

Nell'etiologia delle Nocardiasi piuttosto è da tener conto delle infezioni associate; non ripugna a priori ammettere che germi d'altra natura possano almeno preparare il terreno allo sviluppo delle Nocardiaceae, specialmente delle specie anaerobiche; l'ipotesi avrebbe a proprio conforto fatti ben noti e nella patologia generale e nella batteriologia sperimentale e nella clinica.

Sappiamo in fatto che la carie dentaria sembra costituisca una delle condizioni favorevoli allo sviluppo di queste infezioni, ed è ben assodato che il processo carioso è d'origine microbica. Di più: assai spesso dal pus delle lesioni da Nocardiaceae è possibile isolare principalmente due altri germi, il Bacterium fusiforme ed il Bacterium comitans, i quali spesso sono associati, mentre altre volte si trovano isolatamente. Il Lieske (1) su 16 casi di actinomicosi umana, potè dimostrare l'esistenza del B. fusiforme e del B. comitans 12 volte; in un caso trovò solo il B. fusiforme, in due altri solo il B. comitans; in altri casi entrambi i germi. Il fatto di questa simbiosi non fu constatato per l'addietro perchè non si osservava per lungo tempo lo sviluppo dei microorganismi accompagnatori. Il Bacter. fusiforme è strettamente anaerobio, gracile, appuntito, leggermente incurvato, Gramnegativo. Le colonie sono nere, di odore spiacevole. Il Bact. comitans isolato per la prima volta da Klinger in casi di actinomicosi è un germe aerobio che si sviluppa bene a 37° nei comuni substrati e meglio in presenza di siero ed è polimorfo comparendo sotto forma di bacilli più o meno lunghi, di cocchi e di diplococchi, immobili. Nel brodo e zucchero d'uva vegeta in masse ramificate e compatte, di colore giallo-grigio. Oltre al B. fusiforme e al B. comitans altri microorganismi possono accompagnare il fungo, e specialmente stafilococchi e streptococchi.

Le colture pure di B. fusiforme e di B. comitans inoculate separatamente, o una mescolanza delle due iniettata sottocute alla cavia producono solo un' infiammazione passeggera. Solo eventualmente grandi quantità iniettate nell'addo-

---

(1) LIESKE — Morphologie und Biologie der Strahlenpilze (Actinomycetes). Leipzig Gebr. Borntträger, 1921.

me cagionano una subitanea morte per intossicazione (Lieske). Devo ancora aggiungere che Seitz trovò su 202 pazienti visitati per malattie della bocca e delle vie aeree, 110 volte il B. fusiforme.

Le esperienze dirette a riconoscere quale sia la parte rappresentata da questi germi nell'infezione actinomicotica hanno dato risultati molto interessanti: sembra che la loro presenza, meglio se associata all'azione di qualche corpo estraneo (p. es. granuli di carbonato di calcio), renda più grave per le cavie, l'innesto dei miceti di questo gruppo, così che talvolta le lesioni — in queste condizioni — acquistano un carattere progressivo e conducono ad un esito letale che altrimenti non avrebbero (1).

Ricordo qui le esperienze di Chiurco (2) che inoculando cavie e ratti bianchi con colture pure di Nocardia bovis non ottenne che lesioni insignificanti subito guarite, mentre associando N. bovis e piogeni ottenne costantemente una malattia grave a decorso mortale, con generalizzazione delle lesioni micotiche: i soli piogeni determinavano solo lievi e passeggeri fatti locali. In quanto al meccanismo intimo pel quale i fatti avvengono, lo stesso Chiurco lascia la questione impregiudicata perchè può darsi che la presenza degli schizomiceti aumenti la virulenza dell' ifomicete, come può avvenire — ed è anche più probabile — che l' azione di quelli sull' organismo ne diminuisca la resistenza di fronte a questo.

Quanto ai fatti clinici, mi basterà citare due recenti osservazioni: una di Bolognesi e Chiurco sull' etiologia del Noma (vedi pag. 150), il reperto di Vernoni (3) in cui da un ascesso della parete toracica fu isolato un actinomicete associato ad un bacillo minutissimo Gram-negativo, ed i casi di Lieske (l. c.), nel primo dei quali si trattava di una ragazza dodicenne che ebbe un trauma alla parte anteriore del torace

---

(1) OTTOLENGHI — Microparassiti vegetali - nel « Trattato di Anat. Patologica » di Foà U. T. E. T. 1923 vol. VI - VII.

(2) G. A. CHIURCO — Simbiosi tra ifomiceti e schizomiceti in rapporto al loro potere patogeno. Accad. dei Fisiocritici di Siena. Seduta del 30 maggio 1924.

(3) G. VERNONI — Sopra un caso di actinomicosi umana toracica Accad. med. - fis. Fiorentina - Ref. in Rif. Med 1923 N°. 31.

senza soluzione di continuo e nella quale dopo un certo tempo nel luogo del trauma si sviluppò un ascesso actinomicotico. Nel pus oltre i noduli actinomicotici clavati furono identificati il B. fusiforme e il B. comitans.

Nel secondo caso da un ascesso actinomicotico della parete addominale furono pure isolati il B. fusiforme e il B. comitans oltre ad una Nocardia.

Condizioni predisponenti.

Da quanto abbiamo detto è facile comprendere come la micosi da Nocardiaceae sia specialmente una malattia rurale e come colpisca più facilmente i mietitori, i giardinieri, stallieri, coloro insomma che curano il bestiame o maneggiano paglia, foraggi o grani. L'uomo è molto più frequentemente colpito della donna (secondo Hutyra 248 contro 109).

L'affezione si può osservare in tutte le età, ma specialmente nell'adulto: eccezionale nel bambino, è rara nel vecchio. Le varie tare dello stato generale (alcoolismo, tubercolosi, ecc.) non sembra costituiscano cause predisponenti importanti (1): contrariamente a quanto può avvenire per altre micosi, le Nocardiaceae colpiscono individui in ottimo stato generale.

I traumi hanno solo azione occasionale aprendo una porta d'entrata al parassita.

Frequenza, distribuzione geografica.

La micosi da Nocardiaceae è diffusa in tutto il mondo: fu osservata in tutti i paesi d'Europa, in Algeria (2) nel Transvaal, in America, in Australia, ma con una frequenza ineguale nelle diverse regioni.

---

(1) E. BUTTERFIELD — (Journ. of inf. Dis. 24 giugno 1905, pag. 421) riporta il caso di una nocardiasi in un giovane di 19 anni, diabetico.

(2) E. VINCENT et H. SOULIE — Quelques cas de mal. à Strept. chez l'homme en Algérie - Ref. in Bull. Inst. Pasteur. 1905, pag. 359.

Frequente in America, specialmente nell' America del Sud (Cranwell, Lignières e Spitz, E. de la Hoz); in Europa, senza essere una rarità non è una malattia comune: Poncet e Thevenot nel 1903 facendo una statistica di tutti i casi pubblicati nei 5 anni precedenti davano le cifre seguenti: Francia 86; 189 in Russia, 101 in Germania; 79 in Austria; 35 in Inghilterra; 22 in Italia.

Tenendo conto dell' estensione dei territorii e del numero degli abitanti, la frequenza della micosi sarebbe presso a poco eguale nei differenti paesi (1). Ma le statistiche dei veterinari sui bovini affetti da actinomicosi dimostrano che la malattia è inegualmente distribuita. In Russia il 5 per cento dei bovini ne sarebbe affetto (Ivanoff nei macelli di Mosca ne constatò più di 2000 casi in due anni). In Francia Nocard (macello di Parigi) constatò l' affezione nel 0,72 per mille.

Per quanto riguarda la diffusione della malattia nell' uomo devo far notare come le cifre sopra riferite vadano accettate con beneficio d' inventario: la cifra dei casi descritti non esprime certamente il numero dei malati: le nocardiasi, come tutte le micosi in genere, non sono diagnosticate che a condizione di pensarvi e attualmente che si ricercano vengono riconosciute ovunque.

Ciononostante la micosi da Nocardiaceae è poco comune, certo assai meno della sporotricosi, malattia conosciuta solo molto più recentemente. E la ragione probabilmente è dovuta alla difficoltà dell'isolamento dell' agente patogeno e forse dal fatto della necessità di condizioni speciali per l'inoculazione dei parassiti, specialmente la penetrazione nell' organismo di un corpo estraneo.

Anatomia patologica

Le lesioni prodotte dalle Nocardiaceae nell'uomo sono assai diverse da quelle prodotte negli animali.

Nei bovini la malattia è quasi sempre localizzata alla regione boccale e alle mascelle determinandovi reazione infiam-

---

(1) PONCET et THÈVENOT — Acad. de Med. 9 giugno 1903.

matoria di tipo proliferativo iperplastico, dando luogo a tumefazioni voluminose e a lungo confuse con tumori sarcomatosi. La regione colpita è completamente deformata, i tegumenti sono sollevati da masse bernoccolute, grigiastre, dure, che invadono la mascella, il pavimento della bocca e gli organi vicini, distruggono i muscoli, le ossa, scalzano i denti. Il tumore si rammollisce qua e là, ulcera la pelle e dai tragitti fistolosi sorte un liquido siero-purulento contenente i granuli caratteristici. Se la lingua è invasa, essa diviene enorme, bernoccoluta e durissima, lignea. Anche nei bovini le lesioni possono invadere l'apparato respiratorio, raramente si generalizzano. L' esame istologico mostra che le lesioni sono costituite da un agglomerato di piccole cellule a tipo embrionale ma qua e là si trovano lesioni nodulari, tubercoliformi, il cui centro è costituito da un grano giallo e che hanno una struttura identica a quella che studieremo nell'uomo.

Nell' uomo l'affezione colpisce più spesso la bocca e le regioni vicine, di frequente si inizia nelle gengive, talvolta nella lingua, eccezionalmente nell'amigdala, invade la mandibola e successivamente le regioni prossimiori della faccia e del collo ; non rare sono anche le localizzazioni primitive nella cute, nello scheletro, nel tubo gastro-enterico; eccezionalmente la localizzazione è primitiva nei centri nervosi. Non rara la localizzazione primitiva polmonare. In alcuni casi le lesioni sono di tipo iperplastico, identiche d'aspetto a quelle dei bovini, ma più spesso hanno un aspetto infiammatorio più netto, meno proliferativo e più suppurativo. Alla sezione il tessuto è lardaceo, disseminato di tragitti fistolosi e di cavità suppuranti a pareti fungose e friabili nelle quali cavità è difficile discernere i granuli caratteristici. Nessun tessuto è rispettato: muscoli ed aponeurosi non sono più riconoscibili, i vasi ed i nervi resistono maggiormente ma finiscono pure per essere distrutti; le ossa pure possono esser invase e reagiscono più spesso con un processo d' osteite rarefacente, formandosi delle cavità piene di liquido puriforme, con o senza sequestri; altre volte si formano invece iperostosi per osteite condensante; talvolta infine il tessuto osseo è sostituito da una specie di tumore connettivale d'aspetto sarcomatoso.

L' apparato respiratorio può esser invaso primitivamente o secondariamente per embolia o per propagazione di lesioni

facciali, esofagee, mediastiniche o costali. Su 485 casi di actinomicosi. Thevenot riscontrò 69 localizzazioni pleuro-polmonari clinicamente primitive. Le lesioni hanno sede alla base più spesso che all' apice; e consistono in noduli broncopneumonici che assomigliano più o meno a tubercoli e che possono aprirsi nei bronchi in modo da formare delle piccole caverne a pareti anfrattuose, circondate da una zona di sclerosi molto sviluppata (Poncet e Bérard). Le pleure sono spesso colpite : vi si trova un versamento sieroso, o, più frequentemente, purulento e fetido. Il mediastino, la parete costale, il diaframma, possono essere invasi dal processo ed allora si trovano una serie di cavità purulente comunicanti tra loro e diventa impossibile determinare in quale organo le lesioni ebbero inizio. I reperti anatomo-patologici dimostrano inoltre che in 1/3 dei casi di actinomicosi toracica il cuore stesso è invaso (Letulle e Hufnagel (1)) o per metastasi di un focolaio più o meno lontano, o per contiguità.

Esame istopatologico.

Se si prende in esame un focolaio actinomicotico bene isolato, nella fase iniziale del suo sviluppo, si rileva che la struttura è abbastanza caratteristica. Al centro sta la colonia del micete presentantesi, di solito, come un piccolo ammasso costituito da filamenti intrecciati e da un detrito granulare con ogni verosimiglianza risultante dal disfacimento di altri filamenti, precedentemente venuti a morire, circondato da una raggera di formazioni a clava, che colla parte appuntita continuandosi in un filamento, vanno a perdersi nel viluppo centrale, mentre la estremità ingrossata è rivolta all'esterno. Attorno al micete, in immediato contatto con esso, si trova uno strato di spessore vario, di leucociti polinucleati, con note degenerative più o meno spiccate (degenerazione grassa, picnosi dei nuclei, fatti di carioressi, vacuolizzazioni, ecc.) ; all' esterno segue una zona di cellule connettivali tondeg-

(1) LETULLE et HUFNAGEL — L' Actinomycose du coeur. - Bull. Ac. Med. 1919, pag. 120, HUFNAGEL - id. id. Tesi di Parigi, 1919.

gianti od ovali, addossate le une alle altre, sostenute da una sottile trama di fibrille che frammezzo alle cellule riescono difficilmente visibili. Questi elementi derivano evidentemente dal connettivo per proliferazione; in fatto, specie alla periferia dei noduli, di frequente si incontrano delle figure cariocinetiche. Non è possibile stabilire con precisione se alla loro formazione prendano parte esclusivamente elementi del gruppo degli istiociti, oppure se vi partecipino anche i fibroblasti ed in quale misura; è probabile però, e depongono in questo senso essenzialmente argomenti di analogia, che gli istiociti abbiano la parte prevalente. Per la forma e la disposizione delle cellule, la parte periferica dei nodi ricorda all' ingrosso la struttura di certi sarcomi a cellule fusate. Non di rado tra le cellule, in prevalenza piccole, di forma fusata o rotondeggiante, se ne incontrano alcune più grandi con due o più nuclei che ricordano per l' aspetto le forme meno grandi delle cellule di Langhans del tubercolo. Frequenti ed estese sono nelle cellule di questo tessuto le manifestazioni regressive: degenerazione grassa, degenerazione jalina con la formazione di grosse o piccole goccie di aspetto vitreo nel protoplasma, e vacuolizzazione, o degenerazione idropica del citoplasma e dei nuclei.

L' essudato di carattere purulento, che nei nodi giovani è limitato ad uno strato sottile attorno al fungo, può estendersi, fondersi coi focolai contigui e dar luogo a vaste infiltrazioni purulente. Le complesse cavità ascessuali e i tragitti fistolosi non mostrano alcuna tendenza alla guarigione. D'altra parte la neoformazione di elementi connettivali può in qualche punto prendere il sopravvento; allora, oltre agli elementi tondeggianti e fusati con scarsa sostanza fondamentale, verosimilmente di origine istiocitica, si formano masse cospicue di tessuto connettivo, ricco di sostanza fondamentale, con tendenza ad evolvere verso il tipo del tessuto fibroso, così che, in certi punti, della tipica struttura del nodo primitivo ben poco alla fine rimane e la lesione si presenta come una massa di tessuto fibroso infiltrata da pus e scavata da cavità ascessuali e da seni fistolosi. Nelle ossa a queste manifestazioni si associano il riassorbimento della sostanza fondamentale che porta alla dissoluzione del tessuto e quindi a vaste perdite di sostanza, affatto simili a quelle

che si verificano nei processi tubercolari e nella sifilide terziaria.

In casi rari l'actinomicosi, particolarmente quando si localizza nelle grandi cavità sierose, (pleura, pericardio) dà luogo ad un simile processo di suppurazione, senza speciali caratteristiche, che valgano a farlo distinguere dalle suppurazioni prodotte dai comuni germi piogeni ; anche in questi casi però troviamo di solito nel pus gli elementi del fungo, o sotto forma di granuli, o sotto forma di elementi ramificati isolati. (Veratti (1)).

Devo aggiungere che nelle lesioni umane le formazioni a clava del fungo mancano spesso e quando esistono non sono mai così nette come nei bovini. Nell' uomo invece sono molto più frequenti fatti degenerativi, tanto più che i comuni piogeni non tardano ad invadere i focolai, favorendo la necrosi e la suppurazione. La compartecipazione dei gangli linfatici, generalmente è eccezionale nell' actinomicosi pura ; solo dopo l'invasione dei piogeni si può assistere alla suppurazione delle ghiandole linfatiche e all' invasione dei vasi sanguigni ; ed allora le lesioni vascolari possono esser il punto di partenza di un' infezione generalizzata.

Sintomatologia.

Laederich (2) riunendo le statistiche di Moosbrugger (1887), di Illich (1892), di Poncet e Bérard (1896), di Poncet e Thévenot (1903) su 1009 casi, dà le seguenti cifre per le diverse localizzazioni dell' infezione :

Testa e collo	628 casi,	cioè	62,25 %
Polmone e torace . . .	149 «	«	14,76 «
Intestino ed addome. . .	182 «	«	18,05 «
Arti	24 «	«	2,57 «
Altre sedi	26 «	«	2,57 «

(1) E. VERATTI — Patologia generale - Pavia 1921, Stabil. Tipografico Mutilati Ed.

(2) LAEDERICH L. — Capit. Actinomycose nel Nouveau Traité de Médecine di Roger, Widal, Teissier. Vol. IV, Masson Edit. Paris.

Foulerton (1) nelle sue osservazioni all' ospedale di Middlesex notò 40 casi nella regione facciale e del collo, 20 dell' appendice, 3 casi diversi (congiuntiva, reni, vescica) e 1 caso d' infezione accidentale durante un' operazione sull' addome e 4 casi del polmone. Zenoni e Macchi (2): su 8395 autopsie eseguite nell' Ospedale Maggiore di Milano dal 1907 al 1920 trovarono solo 4 casi di streptotricosi polmonare.

L' apparato respiratorio — poichè le altre localizzazioni non entrano nella trattazione propostaci — può esser invaso da tre vie: 1° per aspirazione diretta del fungo; 2° per propagazione della malattia da un organo vicino; 3° per metastasi per via sanguigna.

Comunque essa avvenga, sia essa primitiva o secondaria, la sintomatologia nella maggior parte dei casi, simula la tubercolosi polmonare o pleurica; e nella maggioranza dei casi pubblicati, gli ammalati furono ritenuti per lungo tempo dei tubercolosi. La forma esclusivamente bronchitica, straordinariamente rara, decorre col quadro di una bronchite cronica ostinata.

Nella forma broncopolmonare l' inizio è talvolta brusco, con febbre, segni di congestione polmonare, espettorato ruginoso o anche emottisi; può anche simulare la polmonite lobare con infiltrazione acuta di un lobo inferiore; la mancata risoluzione e la febbre elevata fanno sospettare la tubercolosi anzichè una nocardiasi (Lenhartz (3)). Qualche volta essa inizia con sintomi generali simulanti una forma tifosa (Sokoloff). Qualche altra volta le emottisi, improvvise, abbondanti, si ripetono parecchie volte, accompagnate da lieve rialzo termico, da lieve sensazione di ambascia respiratoria; dopo breve tempo tutto sembra rientrare nell' ordine e l' ammalato ritorna alle proprie occupazioni sinchè una nuova emottisi dimostra che il processo, sopito per un certo

---

(1) A. FOULERTON — Some observat. on a serv. of 78 cases of Strept. infection - The Lancet 1913, pag. 381.

(2) ZENONI e MACCHI — Della streptotricosi umana con riguardo alle localiz. polmonari - L' Ospedale Maggiore, N. 8-10, 1920.

(3) LENHARTZ H. — Lungenstreptothricose - Deut. Arch. f. Klin. Med. N. 3-4, 1921.

lasso di tempo, è sempre in atto. (Adler (1)). Ma ordinariamente l' inizio è subdolo e simula la tubercolosi : come in questa gli ammalati possono consultare il medico per disturbi di tutt' altra natura come per esempio, disturbi dispeptici. A poco a poco si stabiliscono i sintomi di una bronchite cronica con « poussées » congestive che evolve o verso la sclerosi o verso la tisi dei focolai con formazione di piccole caverne a pareti sclerotiche.

I segni fisici non hanno nulla di caratteristico se non talvolta la loro sede : le lesioni in fatto occupano di preferenza le basi polmonari, pur tuttavia possono anche localizzarsi agli apici rendendo così inevitabile la confusione con la tubercolosi. I segni funzionali sono analoghi a quelli della tubercolosi polmonare: tosse, sputo muco-purulento, o anche solo mucoso, febbre irregolare, talvolta ripetute emottisi, in genere precoce fissazione del margine polmonare specialmente alle basi. Solo lievi differenze del quadro clinico distinguono le due malattie: lo stato generale dell'individuo colpito da nocardiasi polmonare è per lungo tempo meno alterato che nel tubercoloso; i dolori toracici sono più frequenti e più vivi e infine l' espettorato ha talvolta un odore fetido particolare. Generalmente però solo l' esame accurato microbiologico degli sputi permette la diagnosi.

Il decorso di solito è molto lungo e avviene con alternative di remissioni e di aggravamenti ; può durare dei mesi o degli anni (nel caso di Adler (l. c.) 27 anni).

Israël ne distingue tre stadii :

1) stadio broncopolmonare caratterizzato da tosse, scarso espettorato mucopurulento, spesso commisto a sangue, scarsi rantoli. Col tempo si insedia una ottusità più o meno evidente. Compare febbre, sudori notturni; il paziente dimagra e dà l' impressione di una tisi o di un cancro polmonare.

2) stadio pleuro-toracico. Col propagarsi della malattia alla pleura si insedia o una pleurite essudativa o un raggrinzamento della parete toracica.

---

(1) E. ADLER — Un caso di actinom. prim. del polmone - Prag. Woch. N. 26, 1912, Ref. in Gazz. Med. Ital. 26 sett. 1912.

3) stadio fistoloso. Si formano focolai sottocutanei che si rompono e dànno luogo a fistole di lunga durata. La febbre è permanente, a carattere etico o irregolare, gli ammalati decadono sempre più ed assumono un colorito terreo; non di rado si insedia la degenerazione amiloide.

Löhlein (1) ne distingue pure tre stadî: 1.° bronchite e broncopolmonite suppurate con formazioni pseudotubercolari: 2.° necrosi, ascessi, caverne del parenchima, eventualmente bronchiectasie; 3.° se l'individuo sopravvive, conserva lesioni di dilatazione bronchiale.

Nel decorso di ognuno di questi tre stadi il parassita può emigrare per via sanguigna in differenti organi.

L'invasione delle pareti del torace non è eccessivamente rara e si manifesta con un indurimento a piastrone, di solito nella regione postero-esterna del costato, arrossamento della cute, e quasi fatalmente si giunge allo stadio di fistolizzazione. Come verso la pleura, il processo tende a diffondersi anche verso il mediastino, il cuore, la colonna vertebrale, il diaframma, attraverso al quale si possono far strada delle « fusées » purulenti molto cospicue, che — fatto notevole — possono rimanere a lungo latenti o dare solo sintomi vaghi.

Anche quando il cuore stesso sia invaso dal processo, le lesioni dànno di sè solo scarsissimi segni (Letulle e Hufnagel. l. c.).

Quando le lesioni raggiungano una certa vastità e si estendano agli organi prossimiori, lo stato generale si altera e il paziente diventa cachettico; l'esito letale si avvicina a grandi passi, quando non sia ancor più affrettato da una generalizzazione dell'infezione o dalla comparsa di focolai cerebrali.

La guarigione avviene raramente, anche sotto l'azione dei medicamenti.

Un posto a parte meritano le lesioni adeno-tracheo-bronchiali. Sappiamo che nelle Nocardiasi normalmente le ghiandole linfatiche non sono colpite, a meno che non sopravven-

---

(1) M. LÖHLEIN — Streptothrixpiämie nach primärer Bronchopneumonie Zeitsc. f. Hyg. 1° maggio 1909 pag. 1.

gano processi da piogeni. In un caso descritto da Queyrat e Joltrain (1) l'affezione dalla regione facciale (labbro) dopo 18 mesi di apparente completa guarigione si rese nuovamente manifesta con dispnea, cianosi, tosse convulsiva, edema a collare, disfagia, e l'esame radiografico mostrò l'esistenza d'una adenopatia trancheo-bronchiale di notevole volume e la diffusione del processo anche al parenchima polmonare. La sierodiagnosi confermò la natura micosica delle lesioni.

Quando i focolai pneumonici siano d'origine metastatica, da lesioni più o meno lontane (di solito da lesioni ileo-ciecali), generalmente è solo la lesione primitiva che attira l'attenzione, i fatti polmonari rimanendo silenti o quasi (caso di Hartmann da lesione del cieco e del colon (2)) e quando pure vengano avvertiti sono troppo spesso attribuiti ad ipostasi d'origine cardiaca: l'autopsia mostra poi l'esistenza di raccolte purulente più o meno vaste, circondate da tessuto di reazione, nel qual tessuto e nel pus sono presenti filamenti miceliali o anche granulazioni.

Può anche avvenire il fatto inverso, e cioè che le localizzazioni primitive siano del tutto misconosciute e sia diagnosticata la complicazione ad esse lesioni dovuta, come nel caso di Horst (3) in cui un individuo venne a morte con fenomeni meningitici e all'autopsia si trovò un ascesso cerebrale e lesioni intestinali e polmonari dovute ad una Nocardiacea; è impossibile in questo caso dire se la forma piemica (e l'ascesso cerebrale) partì dal polmone o dall'intestino. Nel caso descritto da van Loghem (4) una forma toraco-polmonare e successivamente pioemica in una donna, sembra abbia avuto come punto di partenza una lesione dei genitali.

---

(1) QUEYRAT et JOLTRAIN — Actinomycose faciale suivie d'adénopat. tracheo-br. actinomycosique et de gèneralis. pulmon. - Soc. med. des Hôpit. 10 luglio 1914.

(2) W. M. HARTMANN — A case of Actinom. hominis - Trans. of Chic., Pathol. Soc. tVI N. 6-13 giugno 1904.

(3) ADOLF HORST — Ein Fall v. Strept-piämie b. Menschem - Zeitschr. f. Heilk., april 1903, pag. 157.

(4) J. van LOGHEM — Zur Kasuistik d. Strept-piämiae - Centrlb. f. Bakt XL., orig. 15 gennaio 1906, pag. 298.

Nella forma pleurica o pleuro-polmonare l'affezione inizia come una forma tubercolare, o bruscamente o subdolamente. Il versamento, sovente incistato, è eccezionalmente sierofibrinoso, quasi sempre è purulento e fetido, e l'esame microscopico, come abbiamo detto, può talvolta rivelare la presenza dei granuli caratteristici, più spesso però si troveranno solo sottili filamenti di micelio ramificato.

La nocardiasi pleurica tende ad invadere la parete toracica ed aprirsi all'esterno con fistole sovente multiple.

Nonostante la tendenza ad invadere per contiguità i tessuti vicini, la nocardiasi rimane generalmente un'affezione locale. Ma in certi casi i parassiti possono invadere il torrente circolatorio e generalizzarsi : ciò avviene specialmente nei casi di lesioni aperte, quando infezioni secondarie dovute a piogeni abbiano invaso i tragitti fistolosi. In queste condizioni le pareti vascolari si lasciano spesso alterare, donde la infezione sanguigna e la propagazione nei visceri per metastasi con sintomi di pioemia : febbre a grandi oscillazioni, dimagrimento, cachessia rapida. La morte sopravviene in pochi mesi in istato di marasma spesso accelerata dalla degenerazione amiloide dei visceri o per la comparsa di un focolaio metastatico al cervello o in un organo vitale. A questo proposito è degno di nota il caso descritto da Haberson e Hichens (l. c.) in cui un giovane di 17 anni, dopo aver presentato fenomeni polmonari tali da far sospettare una forma bacillare, aveva avuto un aumento rapidissimo e considerevole del fegato seguito da un ascesso voluminoso, fistolizzatosi nella regione mammaria destra. Il paziente venne a morte con ittero, febbre intensa e coma ; la sezione mostrò nel polmone un indurimento di vecchia data, nel fegato a carico del lobo destro, e di parte del sinistro, un' infiltrazione caseosa ed un' ampia caverna che occupava parte del diaframma e comunicava con l'ascesso toracico. L'esame microscopico del pus mostrò la presenza di sottili filamenti dicotomizzati.

Un caso interessante che potei osservare e che tutt'ora ho sotto sorveglianza, riguarda un giovane fittabile di 30 anni, N. C. del contado Pavese.

Il paziente si esponeva senza riguardo all' inalazione di polveri vegetali durante la battitura del grano, la raccolta

del fieno e particolarmente alla polvere assai irritante che proviene dall' essiccazione del riso negli essiccatoi.

La pratica dell' essiccazione del riso, pel fatto che il raccolto avviene in autunno inoltrato, non permettendo le intemperie l' essiccazione al sole sull' aia, deve essere eseguita in impianti speciali a circolazione di aria calda, ma la temperatura di essiccazione non deve superare i 37° C. poichè altrimenti il chicco di riso si frammenta.

La polvere che l' aria calda trascina con sè è molto irritante e provoca lacrimazione, sternuti, tosse; la disposizione dell' impianto (a caduta) necessita che una persona si introduca nella camera inferiore dell' apparato per portare all' esterno quella parte del risone che rimane addentro e verificare se tutti i piani sono caduti, tutto questo in un' atmosfera di polvere.

Il nostro paziente da lungo tempo si sottoponeva senza alcuna preoccupazione a tale gravoso controllo. Nel 1914 ebbe empiema pleurico sinistro per cui fu operato di toracotomia. L' empiema insorse acutamente, con febbre elevata, tosse (non ricorda se avesse espettorato), stato generale tifoso, e l' intervento operatorio diede adito a circa un litro e mezzo di pus fetido. Questo materiale non fu esaminato.

Il paziente guarì lentamente dell' empiema senza che residuassero fistole.

Da quattro anni ha tratto tratto emoptoe più o meno abbondante, e negli intervalli sputi mucopurulenti di colorito croceo. Dolori vaghi all' emitorace sin. saltuariamente febbre modica, irregolare.

Obbiettivamente (marzo 1923) esiste notevole dimagrimento, lieve grado di anemia.

Il reperto toracico è notevolmente scarso: sull'ambito polmonare sinistro, scarsamente mobile, con fremito vocale tattile di poco aumentato, il suono di percussione appare alquanto timpanico specialmente verso la base. All'ascoltazione respiro scarso, rude con espirazione prolungata e accompagnato da qualche ronco e qualche crepitìo, a sede incostante, ora all' apice, ora nella fossa ascellare, ora — più frequentemente — verso la base. Il reperto polmonare destro è pressochè normale. Nessun altro dato obbiettivo di particolare interesse.

Lo sputo mucopurulento emorragico, ricchissimo di bacteri e cocchi, fu sempre negativo per il bacillo di Koch; numerosi leucociti in degenerazione, numerose emazie. Non potei constatare filamenti miceliali nettamente differenziabili da filamenti di fibrina.

Le semine, eseguite con tutte le cautele, diedero lo sviluppo di colture identificate dal Prof. Pollacci come tipiche della Nocardia bovis. La reazione di Wassermann sul siero del sangue fu negativa.

Per ragioni indipendenti dalla mia volontà non potei eseguire la reazione di Widal Abrami. Il paziente, curato con ioduro potassico e con preparati arsenicali migliorò lentamente. Le condizioni generali si risollevarono, da un anno sono scomparse le emottisi, l' espettorato è ridotto di quantità ed è culturalmente negativo per la Nocardia bovis.

Diagnosi.

La diagnosi delle Nocardiasi è in generale difficile. Se pur talvolta l' aspetto delle lesioni è abbastanza caratteristico da permettere subito una diagnosi diretta, più spesso si pensa a malattie molto più comuni; alla tubercolosi, alla sifilide o al cancro, colle quali forme le affezioni di questo gruppo hanno numerosi caratteri in comune, finchè l'osservazione dei grani nel pus rende palese al medico l'errore. Nella forma polmonare la confusione è quasi inevitabile con la tubercolosi, con la sifilide polmonare; talvolta il fetore dell' alito fa pensare ad una bronchite fetida, alla bronchiectasia, all' ascesso polmonare o ad una pleurite interlobare, l' intensità dei dolori toracici, l' apiressia e la tendenza alla cachessia possono deporre anche per un cancro del polmone; infine, quando la pleura è interessata, i sintomi sono quelli di una lesione tubercolare con essudato siero-fibrinoso o purulento.

L'incostanza della febbre, la frequenza e l' intensità dei dolori toracici, la sede delle lesioni prevalentemente basilari, la rarità delle emottisi, sono tutti dati, che, sebbene non caratteristici e insufficienti, devono esser tenuti in conto dal clinico per sospettare una nocardiasi; una diagnosi esatta non sarà posta che con l' esame dell' espettorato.

L'esame microscopico degli sputi, sistematico, deve esser praticato in ogni ammalato che presenti sintomi di lesione distruttiva del polmone, sia praticando l'esame a fresco sia su preparati colorati.

A fresco talvolta si potranno riconoscere elementi miceliali ramificati, sottili; su preparati colorati, il fatto di non trovare a più riprese il bacillo di Koch anche dopo l'arricchimento, deve far pensare ad una lesione luetica o micotica ed imporre la ricerca batteriologica.

La reazione alla tubercolina è senza valore per una diagnosi differenziale, perchè gli actinomicotici hanno spesso reazioni positive.

Se le lesioni hanno invaso la parete toracica la diagnosi diventa più facile, ma allora è troppo tardi: le possibilità di guarigione sono tanto maggiori quanto più precocemente è fatta la diagnosi e la forma curata.

Anche l'esame radiografico, più che la semplice radioscopia, può talvolta metterci sulla buona via: il quadro classico dà l'immagine di strie che si dipartono dall'ilo seguendo l'albero bronchiale con piccoli noduli qua e là, che divengono più scarsi verso la periferia; le ghiandole linfatiche ilari non si mostrano ingrandite e contrastano con la gravità delle lesioni polmonari.

È facilmente comprensibile che sarà raro un simile reperto, e le raccolte purulenti più o meno grandi, irregolarmente situate, i processi di sclerotizzazione variamente distribuiti, possono dare immagini radiografiche di difficilissima interpretazione.

La diagnosi, quando le lesioni sono aperte all'esterno, viene facilitata dalla ricerca delle forme miceliali nel pus. Occorre tener presente che è necessario che il materiale provenga da una fistola aperta da poco tempo: nelle lesioni antiche infettate secondariamente da piogeni le forme miceliali scompaiono spesso, lo stesso dicasi dei focolai flemmonosi a decorso acuto, che generalmente permettono di dimostrare l'esistenza solo di microrganismi banali. Quando le lesioni non siano ancora aperte all'esterno, ma esista un punto di rammollimento, si potrà ricorrer alla puntura esplorativa.

Nel caso di nocardiasi polmonare per la ricerca dei parassiti si utilizzeranno le parti purulente dell'espettorato, recente.

Talvolta i granuli caratteristici sono già visibili ad occhio nudo, spesso però è necessario, seguendo il consiglio di Dor, stendere uno strato sottile di pus su di un vetrino ben pulito, così i grani sono resi facilmente visibili ed è pure facile trasportarli su un altro vetrino per l'ulteriore esame microscopico a fresco o colorato. Il controllo microscopico è sempre necessario per evitare la confusione con frammenti organici.

Ma i granuli possono anche mancare, come abbiamo detto, ed allora si riconoscerà trattarsi di nocardiasi quando si vedranno filamenti ramificati dicotomicamente, finissimi (1-3 μ di diametro), di calibro regolare, senza setti.

È necessario insistere sulla frequente difficoltà del reperto: solo esami ripetuti ed accurati ci metteranno sulla buona strada.

A facilitare la ricerca si potrà ricorrere, come per i bacilli della tubercolosi, all'arricchimento con l'antiformina, consigliato da Seiffert (1). Il pus, addizionato del suo volume di antiformina 10 per cento è posto un'ora in termostato a 37°; dopo la centrifugazione e lavatura del sedimento con soluzione fisiologica, si ricorrerà alla colorazione degli strisci su vetrino del sedimento stesso.

L'esame colturale è ordinariamente difficile — per i piogeni che prendono il sopravvento — così per le inoculazioni negli animali da esperimento.

Sierodiagnosi.

Quando la ricerca dei parassiti nel pus sia fallita o sia impossibilitata perchè le lesioni sono ancora chiuse e inaccessibili alla puntura esplorativa, la sieroagglutinazione di Widal e Abrami (2) rappresenta un importantissimo mezzo diagnostico.

---

(1) G. SEIFFERT — Aktinomycose-aureichung mit Antiformin - Ctrlbl. f. Bakt. I - orig., 1914, pag. 651.

(2) WIDAL, ABRAMI, JOLTRAIN, BRISSAUD et WEILL — Sérodiagnost. mycosique ecc. - Ann. Institut Pasteur, 1910, pag. 1-33.

Questi AA. studiando un'altra micosi, la sporotricosi, videro che il siero degli sporotricosici agglutina a forti diluizioni un'emulsione di spore di Sporotrichum. Le spore dello Spor. Beurmanni non sono agglutinate solo dal siero di sporotricotici, e questo siero non è nemmeno il solo che possa produrre in contatto dello Sporotrichum una reazione di fissazione del complemento positiva.

Il siero degli individui colpiti da mughetto agglutina le spore di Sporotrichum a diluizioni varianti tra 1/50 e 1/150.

Anche il siero di individui colpiti da nocardiasi coagglutina le spore di Sporotrichum ad una diluizione generalmente non sorpassante il titolo di 1/100-1/150; ma tale fatto è sufficiente perchè abbia un reale valore diagnostico, tanto più che le altre micosi, ad eccezione del mughetto, non dànno agglutinazione delle spore di Sporotrichum. Possiamo quindi dire che il fenomeno di Widal-Abrami è una reazione di gruppo: sporotricosi, nocardiasi, mughetto.

La stessa reazione di gruppo si ha ricercando la fissazione del complemento.

Queste due reazioni sembrano costanti negli ammalati in cui la micosi è in piena evoluzione; diminuiscono di intensità dopo la guarigione ed in seguito scompaiono, ma talvolta solo dopo due anni. Nei bovini però è inutilizzabile poichè il siero di animali immuni da qualsiasi lesione dà frequentemente una coagglutinazione molto intensa.

Devo ancora citare i risultati di E. Claypole (1) che da diverse Nocardiaceae ottenne degli estratti glicerinati analoghi alla alt-tuberkulin di Koch, utilizzati per cuti e intradermoreazione. I risultati della Claypole meritano conferma.

Prognosi

In generale la nocardiasi è una malattia grave e la prognosi dipende in gran parte dalla localizzazione delle lesioni

(1) E. CLAYPOLE — Human Streptothric. and its differentiation from tubercol. - Arch. of Internat. Med. t. XIV, pag. 104.

e dalla precocità della diagnosi e dell'istituzione di una cura. Le localizzazioni viscerali sono le più gravi e fra queste le cerebrali conducono alla morte fatalmente.

Dalle statistiche riunite da Laederich (l. c.) risulta che le nocardiasi toraco-polmonari hanno una mortalità dal 73 all' 87 per cento nonostante la cura. La generalizzazione pioemica della malattia induce una prognosi fatale. La gravidanza sembra rallentare l' evoluzione delle lesioni, ma dopo il parto esse si riacutizzano (Poncet).

Cura.

Dobbiamo ad un veterinario belga il Thomassen (1) la scoperta nel 1885 dell' azione efficace dell' ioduro potassico nella glossite actinomicotica dei bovini.

Qualche anno dopo Nocard (2) fece conoscere e volgarizzò il metodo: dimostrò che l' ioduro esplica la sua azione non come antisettico, perchè il fungo si sviluppa assai bene in mezzi di coltura addizionati dell' 1 per cento di ioduro di potassio. Secondo il Nocard inoltre il risultato della cura iodica è meraviglioso nelle lesioni non molto antiche e scevre da infezioni secondarie; è meno rapido e meno completo nei casi di associazioni streptococciche, stafilococciche, colibacillari.

La cura iodica fu applicata all' uomo da prima da van Iterso poi da Salzer, Mennier, da Buzzi e Bruno Galli (di Sondrio), da Gaube e da Netter (3) in una forma di nocardiasi toracica. I primi risultati terapeutici furono veramente brillanti e da allora l' ioduro divenne il medicamento principe non solo delle forme da Nocardiaceae, ma di tutte le micosi in genere.

La pratica clinica però fece conoscere che esistono dei casi in cui la terapia iodica rimane quasi inefficace. Queste

(1) THOMASSEN — Echo vètérin. de Liège 1885.
(2) NOCARD — Recueil de Méd. vétérin. 1892-93.
(3) NETTER — Soc. Méd. des Hôpit. 3 nov. 1893.

differenze d' azione sono subordinate da una parte al modo di somministrazione dell' ioduro, dall' altra all' antichità e all'estensione delle lesioni e specialmente all'esistenza di infezioni secondarie da piogeni. Per la somministrazione del rimedio Netter consiglia di seguire la pratica dei veterinarî americani, che somministrano l' ioduro di potassio per cinque giorni consecutivi, interrompono due giorni per poi riprendere in seguito. Netter cominciò con dosi di 6 grammi mantenendosi, dopo qualche tempo, a dosi di 2-3 grammi pro die; egli pensa che i risultati sono specialmente vantaggiosi quando si determina un leggero grado di iodismo.

Attualmente la maggior parte dei clinici ritiene che queste dosi siano talvolta insufficienti, e occorra raggiungere 8 e 10 grammi al giorno quando l' ammalato li possa sopportare, e sia necessario continuare questa medicazione intensiva per parecchie settimane con intervalli di riposo necessarî. Così condotta la cura, nei casi di lesioni ancora chiuse, dà risultati rapidi e buoni, ma spesso fallisce (18 volte su 25 secondo Poncet e Bérard) in caso di lesioni estese, profonde, inquinate da piogeni; talvolta anche in questi casi l' ioduro fa parzialmente regredire le lesioni, le rende più facilmente operabili.

Langer (1) con la cura iodica ottenne lunghe pause nelle quali il processo non progredì. Pinoy (2) fondandosi sul fatto che nelle lesioni antinomicotiche si trova un edema più o meno notevole, pensa che perchè l' ioduro possa venire in contatto con i tessuti del focolaio, sia necessario diminuire tale edema e prescrisse, con risultato lusinghiero, ad una sua ammalata un regime declorurato, pur continuando energicamente la cura iodica che dapprima era risultata inefficace.

Quando esistano fistole, si eseguiranno impacchi con liquido di Lugol che potrà anche essere iniettato con precauzione nei tragitti fistolosi.

---

(1) LANGER — Loco citato.

(2) PINOY — La décloruration dans la thérapie de l' actinomycose. - Sém. Med N. 45, 1913.

Furono anche proposte iniezioni interstiziali nei focolai morbosi di soluzione di ioduro di potassio all' 1 per cento (Rydygier, Poncet e Berard), o di tintura di iodio (Israël) o anche di sublimato 1/400 (Hochenegg e Illich) o di solfato di rame al 6 per cento (Forgue, Bevan); ma con risultati ancora incerti.

Nella pratica zooiatrica, a quanto mi consta, l' iniezione nel tumore e nel tessuto prossimiore di soluzione di solfato di rame ha dato risultati incoraggianti. Il medicamento agirebbe determinando la colliquazione del tumore actinomicotico che si svuota all' esterno lasciando una cicatrice più o meno vasta.

Fra gli altri medicamenti meritano di esser tenuti presenti i preparati arsenicali: essi avrebbero influenza favorevole sullo stato generale e sulle lesioni. Föderl anzi ritiene il cacodilato di soda più attivo dell' ioduro potassico stesso.

Furono inoltre tentati altri mezzi terapeutici: la fototerapia, la radioterapia, la radiumterapia, l'elettrolisi in individui sottoposti a cura iodica, sempre con risultati diversi ed è troppo breve l' esperienza perchè ci si possa pronunciare.

Tentativi di immunizzazione attiva con la tubercolina, sortirono a Billroth esito negativo, così tentativi di sieroterapia antistafilococcica praticati da Nocard con lo scopo di combattere le infezioni associate. Tentativi di immunizzazione attiva con Nocardiaceae non ne mancarono: ricorderò rapidamente i tentativi sperimentali negli animali di Sanfelice (1) che fallirono; le esperienze di Schoukewitch (2) che immunizzando per parecchi mesi per via endovenosa dei conigli giunse a conferire al loro siero un potere agglutinante e ad ottenere anche la formazione di precipitine.

Nell' uomo Petruschky (3) ebbe risultati dubbî, Liek (4) ottenne qualche benefico effetto, ma che giudica insufficiente.

---

(1) SANFELICE — Ueb. die pathol. Wirkung einiger Streptothrix Arten. - Ctrlb f. B. I. orig. 16 giugno 1904, pag. 355.

(2) JW. SCHOUKEWITCH — Rech. sur l'agglut. des Actinom. ecc. - Ref. in Bull. Institut. Pasteur 1909, pag. 180.

(3) PETRUSCHKY — Loco citato.

(4) LIEK — Beitrag zur Kenntn. des Strept. Mycose der Lunge. - Mittheil. an d. Gr. gebieten d. Med. u. Chir. - Bd. XXIII, 1911, H. 3, pag. 531.

Così Pijper (1) con la vaccinoterapia ottenne un miglioramento, ma non la guarigione.

Recentemente Colebrook (2) pubblicò i risultati di 25 casi da lui trattati con la vaccinoterapia. Preparò i vaccini con campioni di Noc. bovis di provenienza umana e per dosarli contò i filamenti miceliali dopo la frammentazione delle colonie mediante scosse energiche, oppure pesando una certa massa di coltura, raccolta in un Erlenmeyer, lavata, seccata, macinata ed emulsionata in soluzione fisiologica. Utilizzò dosi usuali di 2 milioni, poi 4, 6, 10 milioni, praticando una iniezione ogni 5 giorni, unendo anche vaccini contro i germi delle infezioni secondarie. Le osservazioni di Colebrook si dividono così:

Collo e faccia . . .	10 casi	— 9 guarigioni
Torace	8 «	— 7 morti
Addome	6 «	— 5 «
Mani	1 «	— 1 guarigione.

Per quanto ci interessa, lo scarso risultato della vaccinoterapia negli ammalati toracici e addominali è spiegato dall' A. stesso con l' antichità delle lesioni e con la sclerosi dei tessuti periferici ai focolai che ostacola l' apporto degli anticorpi col sangue.

All' intervento chirurgico è riservata gran parte nella terapia delle lesioni da Nocardiaceae, anche nelle lesioni viscerali. Non invaderò un campo di non mia pertinenza se indicherò l' incisione precoce, ampia dei focolai, l' impiego del termocauterio generosamente piuttosto che lo scucchiaiamento delle fistole e delle pareti ascessuali, pratica, questa, che espone all' entrata in circolo dei parassiti ; inoltre la causticazione chimica con la tintura di jodio, col cloruro di zinco, col nitrato d' argento o il solfato di rame.

---

(1) A. PIJPER — A case of Nocardiasis. - Folia microbiologica - Dicembre 1917, pag. 4.

(2) COLEBROOK — 25 cases of actinomycosis ecc. - The Lancet 30 aprile 1920.

Ma occorre costanza e attenta sorveglianza dell'ammalato, pronti ad intervenire alle recidive o alla comparsa di nuovi focolai.

Se si avrà cura nello stesso tempo di insistere nella cura jodica (con regime declorurato), di sostenere lo stato gene rale con preparati arsenicali, con fosfati, con dieta e regime appropriati, intervenendo magari anche con una cauta vaccinoterapia, sono convinto che le statistiche delle affezioni di questo gruppo miglioreranno sensibilmente.

Wakeley (1) recentemente riporta nove casi di lesioni actinomicotiche in cui applicò la radio e la curie-terapia. Di questi due casi sono di actinomicosi polmonare, 4 di lesioni della faccia con alterazione del mascellare, uno di actinomicosi del lato destro del collo, 2 di actinomicosi intestinale (cieco-appendice). In essi, ad eccezione dei casi di lesione polmonare che ebbero esito letale, la terapia radiante fu eseguita come trattamento aggiunto alla cura jodica e si dimostrò utilissima specialmente per la riduzione degli indurimenti e per la cicatrizzazione dei seni fistolosi.

Nel campo delle lesioni polmonari, nonostante questi primi insuccessi, ritengo che la terapia radiante possa rappresentare un sussidio terapeutico di primo ordine.

Profilassi.

È difficile poter dare norme profilattiche che abbiano un valore specifico e ricorreremo anche per le nocardiasi ai precetti generali che valgono per gran parte delle micosi. L'opporsi all'abitudine di masticare grani o steli di vegetali, l'inculcare le comuni pratiche igieniche e precauzioni antisettiche negli individui a contatto col bestiame, specialmente se ammalato, sarà tutto quanto noi possiamo far di meglio.

Si è anche discusso se la consumazione della carne di animali actinomicotici deve esser proibita: credo con Nocard che una buona cottura basti per renderla innocua.

---

(1) CECIL P. G. WAKELEY — La cura dell'actinomicosi coi raggi X; resoconto di 9 casi - Arch. of. Radiol. and. Electr. N. 5 ott. 1923 - Ref. Policlinico Sez. Prat. N. 14 1924 pag. 463.

MICOSI DA CRYPTOCOCCUS

L' ordine delle Thallosporales Vuillemin, 1910 è definito come Hyphales con micelio composto di ife di più di 1 μ di diam. Queste ife possono essere corte, rassomiglianti a conidî o più lunghe e di aspetto differente. La riproduzione avviene per mezzo di tallospore.

Questo ordine può esser diviso così :

I). Riproduzione per quella forma di tallospore chiamate blastospore :

Sottordine I° — Blastosporinae Vuill.

II). Riproduzione per quella forma di tallospore chiamate artrospore :

Sottordine II° — Arthrosporineae Vuill.

Il sottordine delle Blastosporineae include la Famiglia delle Cryptococcaceae che nel loro antico posto tra gli Ascomycetes costituivano certamente un' anomalia essendo ascomiceti senza aschi. Saccharomyces e Cryptococcus sono così strettamente connessi che è utile dare alcuni schemi mediante i quali si possano distinguere l' un dall' altro:

I.° — Nelle culture sono presenti forme germoglianti ; il micelio è assente o esistono solo tracce di esso ; aschi presenti — *Saccharomyces* ;

II.° — Come sopra, ma aschi assenti — *Cryptococcus* ;

III.° — Forme germoglianti presenti. Micelio ben sviluppato, settato o no, ramificato o no. Aschi presenti — *Endomyces* ;

IV.° — Come sopra, ma aschi assenti — *Monilia* ;

V.° — Forme germoglianti assenti; micelio ben sviluppato, settato; artrospore (tallospore) ovali o rettangolari presenti — *Oidium*.

Ciò posto, possiamo definire così la famiglia delle *Cryptococcaceae* Kutzing, 1833: Blastosporineae in cui le ife sono dissimili da conidî, entrambi essendo simili a fermenti. I conidii sono interamente formati per gemmazione delle ife e non sono mai in catena.

Ed il Genere *Cryptococcus* Kutzing, 1833 come: Cryptococcaceae con elementi vegetativi non allungati, con doppio contorno ben sviluppato. Su mezzi fluidi zuccherati non dànno la formazione di una grossa pellicola.

Il primo caso in cui un Cryptococcus fu sicuramente identificato come agente patogeno fu il caso di Busse, nel quale trattavasi di una donna di 31 anni che presentava tumori cistici della tibia. I corpi in questione furono da prima visti da Buschke, ma fu Busse che per primo provò che essi erano la vera causa della malattia e mostrò che erano patogeni per gli animali. La sezione di questi mostrò che i microorganismi dopo 13 mesi avevano dato origine a tumori sarcomatosi nei quali si trovavano, in un tessuto granulomatoso con cellule giganti, forme di fermenti nei polmoni, reni, milza.

Il germe cresceva bene sulla patata e in un mezzo acido; fermentava il glucosio ed era specialmente patogeno per il topo. Si riproduceva solo per gemmazione senza micelio, senza aschi. Vuillemin lo denominò Cryptococcus hominis.

Di questo genere fanno parte; per quanto interessa la nostra trattazione:

Cryptococcus dermatitidis - Gilchrist e Stokes, 1888

Sinonimi: Blastomyces dermatitis Gilchrist e Stokes, 1898; Cryptococcus Gilchristi Vuillemin; Zymonema Gilchristi de Beurmann e Gougerot.

Trovato da Gilchrist e Stokes in un caso di dermatite ulcerativa cronica, e in seguito da Hyde, Oppenheim, Ricketts e altri.

Nei tessuti colpiti ha l'apparenza di un fermento: cellule globulari larghe, di 10-16 μ di diam. che si riproducono per gemmazione. Nelle colture, di un colore bianco, oltre agli elementi globulari si possono trovare talvolta rudimenti di fili miceliali presentanti conidî terminali o laterali; mancano gli aschi. Il micete non fermenta gli zuccheri e non dà nessuna formazione di pellicola. La gelatina non è liquefatta.

Nell'uomo provoca quella forma di dermatite papillomatosa conosciuta sotto il nome di Zimonematosi, dermatite blastomicetica (blastomicosi o oidiosi degli americani, coccidial disease). L'evoluzione delle lesioni dura degli anni e nonostante un dimagrimento spesso intenso, lo stato generale dura a lungo soddisfacente. Solo eccezionalmente la micosi si generalizza (Caso di Walker e Montgomery (1) in cui la generalizzazione fu consecutiva ad un raschiamento delle lesioni).

La frequenza di questo tipo, non deve però far dimenticare il polimorfismo clinico di questa micosi e di quelle dovute a parassiti prossimiori.

Oltre al tipo di dermatite papillomatosa, si possono determinare nel derma dei noduli acneiformi e pustolosi, ulcerazioni ectimatiformi sifiloidi, follicoliti serpiginose ulcerose, gomme disseminate nell'ipoderma, grandi e piccoli ascessi. I parassiti possono localizzarsi nelle ossa e in tutti i visceri dando osteiti, osteo-artriti; broncopolmoniti col quadro della tisi polmonare cronica o galoppante, adeniti mediastiniche, laringiti, meningiti e ascessi cerebrali, nefriti con albuminuria intensa, gastroenteriti con diarrea abbondante, incoercibile.

Queste localizzazioni viscerali evolvono col quadro di pioemie croniche, subacute o acute, con profonda alterazione dello stato generale. Talvolta le lesioni profonde succedono alle lesioni cutanee; talvolta, più raramente, le lesioni viscerali più svariate sono le prime a comparire e possono anche — specialmente le lesioni polmonari — rimanere per lungo tempo la sola manifestazione della micosi. Il quadro clinico quindi può variare all'infinito.

---

(1) Citato da: de BEURMANN et GOUGEROT - Les nouvelles mycoses - Masson Edit.

Degno di nota il caso di Irons e Graham (1) che si iniziò con un piccolo nodulo sottocutaneo alla coscia destra. Tale nodulo raggiunse progressivamente le dimensioni di un uovo di pollo, poi si aprì dando esito a pus sanguinolento. Altri noduli comparvero sulle gambe e sulle braccia del paziente ed infine l' ammalato morì con segni di una broncopolmonite. Negli sputi e nei noduli gli AA. identificarono il Cryptococcus dermatitidis.

La prognosi è di un'estrema gravità, la malattia essendo, in caso di lesioni viscerali, quasi costantemente mortale.

Le osservazioni di questa micosi pubblicate in America sono numerose ; nell' Europa sono eccezionali.

Cryptococcus tonkini - Legendre, 1911.

Sinonimi: Blastomyces tonkini Legendre, 1911.

Trovato da Legendre in due casi di blastomicosi in Indocina. Secondo Pinoy non avrebbe i caratteri sufficienti per formare una nuova specie.

Le forme negli strisci erano sempre libere e mai endocellulari, riunite in corte catenelle di 4-5 elementi. Non consta siano finora stati precisati i caratteri botanici, colturali e patogeni del germe.

Cryptococcus Harteri - de Beurmann e Gougerot 1913.

Sinonimi : Atelosaccheromyces Harteri de Beurmann e Gougerot, 1913.

Harter (2) descrisse il caso di un soldato di 24 anni, probabilmente colpito dall'infezione in Concincina, iniziatasi con fenomeni intestinali, epatalgie, e lesioni polmonari come da

---

(1) JRONS and GRAHAM — Generalized Blastomycosis ecc. - Journ. of inf. dis. t. III, pag. 666.

(2) A. HARTER — Blastomycose généralisée. - C. R. Soc. de Biol. 1908, pag. 241.

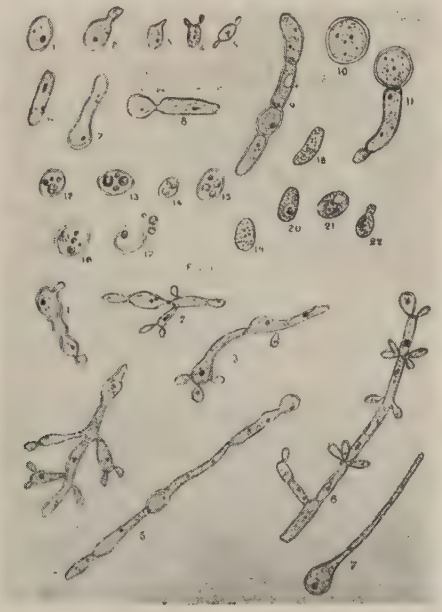
tubercolosi. Dopo periodi di relativo miglioramento e ricadute, presentò segni stetoscopici di indurimento degli apici, anemia profonda, espettorazione rossastra, apiressia. Nelle regioni epigastrica ed ipogastrica piccoli nodi sottocutanei (il più grosso del volume di una noce) più o meno mobili, alcuni modicamente dolenti. Successivamente qualche nodulo scomparve mentre ne comparivano altri alla guancia destra; comparvero anche scariche sanguinolente — vere enterorragie — mentre i segni polmonari diminuirono di intensità, quantunque persistessero. Improvvisamente comparvero anche segni di tumore cerebrale. I reperti bioptici e le culture diedero lo sviluppo di un micete, i caratteri morfologici del quale, che desumo dalla monografia di Harter stesso, sono i seguenti: la forma tipica che si trova in quasi tutti i mezzi colturali, solidi o liquidi, è la forma ovale o elittica; la forma sferica è assai meno frequente e si trova su colture vecchie in terreni solidi.

Le dimensioni medie sono di 4 - 6 μ × 3 - 5 μ ma le dimensioni dei singoli elementi sono assai variabili: generalmente molto maggiori nei mezzi solidi che non nei liquidi. La moltiplicazione di questi elementi avviene per gemmazione: ad una delle estremità del grande asse della cellula si forma un bottone separato dalla cellula madre da un colletto più o meno marcato; la gemma rimane qualche tempo aderente al proprio elemento d'origine oppure se ne separa molto presto lasciando talvolta una cicatrice ombellicata assai visibile. Di solito sui mezzi solidi si forma una sola gemma, pur tuttavia su colture datanti da qualche mese si possono vedere grossi elementi con membrana spessa arrotondati e somiglianti a clamidospore dar parecchie gemme alla loro periferia; ma nei mezzi liquidi spesso una cellula ovalare presenta due bottoni ad una delle estremità o uno solo per ogni polo, oppure due bottoni ad una estremità ed uno all' altra. Le differenti cellule figlie possono restar unite e continuar il processo di gemmazione ognuno per conto proprio.

Talvolta — nelle colture giovani su mezzi solidi — si possono osservare delle forme allungate talvolta allineate in file di tre o quattro elementi ma non si trovano mai dei filamenti propriamente detti. Le forme allungate misurano da 8 a 15 μ × 5 a 6 μ; non si constatano generalmente setti nel

loro interno; questi elementi dànno per gemmazione altre forme allungate od ovalari. Occorre notare che nelle colture vecchie specialmente su terreni solidi non si riscontra più gemmazione e quasi tutti gli elementi presentano la forma arrotondata.

Nel liquido di Raulin si osservano forme particolarmente caratteristiche: in capo a 5-6 giorni a 37° si nota lievissimo velo superficiale e negli strati superiori del tubo leggeri fioc-



Cryptoc. Harteri (da HARTER)

chi, che, all' esame microscopico si mostrano costituiti da elementi assai diversi: vicino a piccole cellule ovalari con una o parecchie gemme si notano forme dovute a gemmazione irregolare del microorganismo, diversi filamenti molto lunghi, settati, rettilinei od incurvati, talvolta intrecciati, larghi in media 2 μ presentanti rigonfiamenti irregolari o fusiformi (3 μ), a tratti. Essi non dànno filamenti laterali ma solo semplici bottoni più o meno numerosi o corti; taluni sembrano ramificati, formati da due o tre cellule di grandezza differente attaccate fra loro.

Quanto agli apparati riproduttori Harter vide nelle colture vecchie su carote degli elementi voluminosi arrotondati, con protoplasma granuloso e membrana molto spessa (5-8 μ di diam.), isolati, alcuni all'estremità di un elemento allungato ma non settato. Harter considera queste formazioni come clamidospore ; in nessuna coltura l'A. potè vedere la formazione endogena di aschi.

Il germe vegeta nei mezzi neutri, alcalini o acidi a temperatura ambiente come a 37°. Al di sotto di 10° la vegetazione è rallentata; sopporta facilmente temperature fino a 55°. L'esposizione per mezz'ora a calore umido a 65° uccide il parassita.

La luce solare ritarda la vegetazione; i raggi X uccidono rapidamente le colture su carota.

Sui mezzi solidi, specialmente zuccherati, lo sviluppo è abbondante. Su gelatina ordinaria lo sviluppo è poco abbondante e lento : il parassita penetra nel mezzo formando belle arborizzazioni che, microscopicamente, sono formate da articoli allungati od ovalari affiancati od in fila.

La gelatina non è liquefatta. Le colonie sono bianche granulose.

Su agar glucosato lo sviluppo è abbondante e le colonie sono cremose bianche, lucenti, in 3-4 giorni; non esistono elementi allungati ma solo grosse forme ovalari.

Su siero di sangue, così come su patata ordinaria, la vegetazione è scarsa, bianco-grigiastra, gli elementi piccoli, ovalari.

Nei mezzi liquidi si possono ritrovare le forme filamentose già descritte; solo su liquido di Raulin compare un tenue velo fugace alla superficie.

Il latte non è coagulato. Degli zuccheri solo il saccarosio è leggermente invertito.

Il microorganismo si mostrò molto resistente alle sostanze chimiche utilizzate come disinfettanti e dotato di notevole vitalità : colture disseccate da più di 6 mesi diedero ancora trapianti positivi.

La cavia, specialmente adulta, può esser considerata come refrattaria al microrganismo. Il coniglio è più sensibile, mentre è patogeno per il gatto. Nei topolini bianchi si determina una setticemia: si trova congestione degli organi con retro-

colture positive; di più: tutti i topolini negli ultimi giorni ebbero diarrea intensa e nelle feci presentarono numerose forme del microorganismo. Il ratto sembra l'animale più sensibile e Harter in esso ottenne un vero morbo di Pott.

Cryptococcus membranogenes - Steinhaus 1906.

Steinhaus nel 1906 in un bambino colpito da scarlattina e nel quale comparvero fenomeni minacciosi di stenosi tracheale che richiesero una tracheotomia d'urgenza che non salvò il paziente, potè estrarre dalla trachea frammenti di pseudomembrane da cui ottenne in coltura pura un fungo che credette un Saccharomyces (1). Questi stessi fermenti furono constatati nella sezione delle membrane e si mostrarono patogeni per il topo, la cavia, il coniglio, iniettati intraperitonealmente. Il coniglio si mostrò assai sensibile specialmente per le inoculazioni endovenose come alla somministrazione per bocca. Nei due casi l'animale morì per infezione generalizzata in capo a 6 giorni in media e le lesioni dominanti furono un'eruzione di noduli miliari in tutti gli organi e specialmente nel polmone e nel midollo spinale. All'esame microscopico furono notati oltre ai fenomeni infiammatorii, delle emorragie di notevole entità: si avrebbe cioè un'infiammazione acuta essudativa ed emorragica.

Nelle colture il C. membranogenes appare come elementi cellulari rotondeggianti di 7-8 μ di diametro con un doppio contorno molto distinto, circondati da una spessa capsula. Il fungo vegeta facilmente su tutti i mezzi ordinarii di coltura dando colonie bianche; non liquefa la gelatina.

Fermenta con produzione di gas il glucosio; non fermenta il maltosio, il lattosio, il saccarosio; non è conosciuta l'azione su gli altri zuccheri.

---

(1) F. STEINHAUS — Untersuc. über ein neue Menschen und Thierpathogene Hefeart (Saccharom. membranogenes). - Ctrbl. f. Bakt. I°, 22 dic. 1905, pag. 49.

Cryptococcus capsulatus - Darling, 1906.

Sinonimo : Histoplasma capsulatum Darling, 1906.

Nei tessuti colpiti appare in forme rotonde od ovali di 1-4 μ di diametro chiuse in una capsula acromatica, rifrangente.

Finora non si riuscì a coltivarlo. Fu trovato da Darling nelle cellule endoteliali dei capillari sanguigni dei polmoni, milza, fegato, intestino, ghiandole linfatiche e nei leucociti. Fu considerato da Darling e da altri come un protozoo e per esso fu creato il genere Histoplasma. Oggi l' opinione generale è che sia un Cryptococcus.

È patogeno per l' uomo causando pseudogranulomi jalini disseminati nei polmoni, splenomegalia, zone necrotiche nel fegato, e ulcere nell' intestino tenue e crasso.

S. Artault in una sua memoria sulla fauna e la flora delle caverne polmonari (1) segnalò di aver trovato in una caverna un micete da lui demoninato :

Cryptococcus cavicola - Arthault, 1908.

Questo stesso micete fu da lui trovato anche in un uovo di pollo.

Vegeta bene sui mezzi solidi comuni dando colture umide, spesse, di colorito rosso. Sono elementi ovalari di 8-12 μ riproducentisi per gemmazione.

Cryptococcus laryngitidis - Sartory, Petges e Claoué, 1921.

È stato trovato su di un uomo di 60 anni, banditore di piazza (2), che aveva a lungo maneggiato volatili e selvag-

---

(1) Soc. de Pathol. comparée - Seduta del 12 febbraio 1918.

(2) SARTORY — Petges et Claoué - C. R. Soc. de Biologie de Strasbourg, giugno 1923. Riassunto in - A. Sartory. - Champignons parasites de l' Homme et des animaux - Lefrançois Edit. Paris 1923. I. Supplément pag. 71.

gina e da quasi un anno, colpito da disturbi-faringo-laringei, trafitture alla gola, al collo, al petto con senso di piaga retro-sternale e fino alle basi, tosse continua parosistica. Il paziente espettorava abbondantemente un liquido filante che rassomigliava all' albume di uovo; aveva disfagia modicamente dolorosa con crisi spastiche che impedivano la deglutizione. Lo stato generale era scadente, ed il malato, pallido, aveva l' aspetto d' un tubercoloso avanzato.

L'esame obbiettivo della gola dei bronchi e dei polmoni fece scartare l' ipotesi di tubercolosi; l' esame laringoscopico fece vedere sul bordo libero dell'epiglottide, sulla faccia superiore delle aritenoidi larghe placche opaline rilevate, appena separate le une dalle altre da sottili striscie di tessuto sano, come se queste regioni fossero state toccate col lapis di nitrato d'argento. Il raschiamento e la tosse facevano espettorare talvolta piccoli frammenti di pseudomembrane che lasciavano una mucosa arrossata non ulcerata. Le lesioni non si approfondivano nella laringe.

Esclusa la tubercolosi per l' assenza dei segni broncopolmonari, l' assenza dei bacilli di Koch, l' aspetto delle lesioni; esclusa pure la sifilide per i dati anamnestici, la negatività della reazione di Wassermann e il nessun risultato d' un trattamento intensivo prolungato, gli A. A. pensarono ad una forma micotica, e negli sputi trovarono forme di fermento e pseudo-micelio.

Le colture diedero lo sviluppo di elementi arrotondati o leggermente ovoidi di 4-8 μ e più. Alcuni hanno un contenuto omogeneo, altri presentano un vacuolo ed un granulo brillante. Si moltiplicano per gemmazione: non furono osservate ascospore. L' optimum culturale, in cultura su carota (mezzo di scelta) è fra 28° e 32°. A 39°-40° il micete cessa di vegetare, ma può conservare una certa vitalità perchè, riseminato dopo 15 giorni su carote riprende a vegetare, dapprima stentatamente, poi rigogliosamente.

Dà velo su brodo a 25°, 28° e 32°, non dà velo a 36° e 37°. Su agar gelatina le colonie sono perfettamente rotonde, bianche. Su patata il colore è dapprima bianco, la colonia leggermente sopraelevata, poi grigiastra. Per infissione nella gelatina lo sviluppo avviene ugualmente bene in profondità ed in superficie senza liquefazione del mezzo: bianca alla

superficie, giallastra al di sotto. Su carota la vegetazione è rigogliosa, bianca, liscia, umida e invade tutto il mezzo.

Su mezzi liquidi glucosati la vegetazione è molto attiva con intorbidamento regolare. Il glucosio fermenta e così il maltosio; non fermenta il lattosio ed il galattosio. Il saccarosio è sdoppiato. Il liquido di Raulin è un buon mezzo culturale.

Il latte è coagulato al 12° giorno: la caseina coagula ma non viene peptonizzata.

La cavia si mostrò molto sensibile al micete.

L'inoculazione ipodermica diede un nodulo, che, estirpato, non recidivò. Per iniezione endoperitoneale le cavie morirono in poco più di un mese con noduli polmonari.

L'esame istologico delle lesioni mostrò l'esistenza del parassita inoculato.

Il paziente curato con l'ioduro di potassio guarì completamente.

In questi ultimi anni furono descritti in America, Francia e China altri casi di lesioni micotiche sotto il nome improprio di « Blastomicosi ».

Per di più gli autori non ci dànno altra indicazione dell'agente morboso se non quello di « Blastomyces », « formes de levures », « éléments bourgeonnantes ».

Ed è un vero peccato che alla precisione delle osservazioni cliniche non corrisponda una determinazione esatta dell'agente patogeno: cognizioni che per tal fatto sono monche, verrebbero ad assumere la loro netta definizione e potrebbero esser sicuramente inquadrate. Mi limiterò ad un cenno rapido, tenendo conto solo dei casi che hanno attinenza col nostro argomento:

Krost, Moes e Stober (1) in America, osservarono un malato in cui la forma morbosa iniziò sotto forma di bronchite sempre più aggravantesi, con dispnea, tosse, espettorato muco-

---

(1) R. KROST M. MOES e A. STOBER — A case of systemic blastomycosis. - Journ. of the Am. Med Assoc. 18 genn. 1908, pag. 184.

purulento striato talvolta di sangue; successivamente comparvero numerose lesioni cutanee ed ascessi superficiali. Tanto dagli sputi quanto dal pus furono isolati dei « Blastomyces ».

Braafladt (1) isolò in China nel 1921 due forme designate « fermenti » l'uno da un ascesso del torace di una donna chinese, l'altro dagli sputi di una straniera. Sui mezzi di coltura solidi le colture, dapprima cremose, possono diventar lanugginose, e al microscopio potè osservare filamenti ed elementi in gemmazione. In potassa 10 per cento le forme di fermento presentarono una membrana spessa e rifrangente. I principali sintomi clinici da lui rilevati nelle sue ammalate sono: perdita delle forze e dimagramento; l'ammalato generalmente viene preso per un tubercoloso per gli sputi purulenti o sanguigni e la frequenza della pleurite. Nel periodo di generalizzazione notò ingrossamento della milza e dei gangli linfatici, poi lesioni cutanee. Braafladt consiglia di insistere negli esami microscopici degli sputi in potassa 10 per cento per poter stabilire la diagnosi. Se i fermenti sono rari, concentrare gli sputi trattandoli con potassa 2 per cento, o 4-5 volte il loro volume con alcool 50 per cento. Col metodo di Gram la membrana rimane incolora mentre il fermento si colora fortemente. (Cryptococcus tonkini ?).

Graves (2) narra la storia d'un negro morto presentando ascessi disseminati senza tendenza alla guarigione con infezione generalizzata, polmonite doppia e nefrite acuta. L'autopsia mostrò numerosi « tubercoli » nei polmoni con cellule giganti racchiudenti parassiti globulari. Forme germoglianti esistevano nel pus degli ascessi ma non nelle lesioni polmonari. Lo studio delle colture non fu approfondito.

La mortalità è molto elevata, ma potrebbe esser notevolmente abbassata se la diagnosi fosse fatta meno tardivamente, perchè la guarigione può esser ottenuta col trattamento jodico ad alte dosi o con solfato di rame.

---

(1) BRAAFLADTL. H. — Blastomycosis - China Med. Journ. 1921, pag. 30, Ref. in Bulletin Institut Pasteur, 1921, pag. 257.

(2) M. L. GRAVES — Systemic blastomycosis - Amer. Journ. of Trop. Med. 1922, pg. 123.

MONILIASI

Il genere Monilia appartiene alle Oosporaceae. Esso usualmente viene definito così: Oosporaceae che possiedono « in situ » forme miceliali e fili miceliali che sono spesso lunghi e ramificati; nelle colture comunemente vi sono forme germoglianti, ma talvolta filamenti, in cui si formano tallospore. Spesso il glucosio ed altri idrati di carbonio vengono fermentati con formazione di gas.

Nomenclatura.

Poche parole sono necessarie per la nomenclatura ed i sinonimi perchè intorno a questo genere è esistita la più grande confusione.

La prima descrizione del genere Monilia fu data da Persoon nel 1797 come « Stipitata, aut effusa byssoidea ; fila moniliformis articulata ». La descrizione di Link nella XIII[a] edizione del Systema Naturae 1791 di Linnaeus si riferisce, è vero, alla Monilia aurea (Link, 1791) ma fu descritta come Oidium aureum Link, 1791.

Non abbiamo incluso il genere Zymonema di de Beurmann e Gougerot 1909 nei sinonimi perchè il Zymonema Gilchristi, la causa della blastomicosi americana, fu già descritto col nome di Cryptococcus Gilchristi.

Il genere Parasaccharomyces de Beurmann e Gougerot, 1909, con la sua specie Parasacc. Harteri, Verdun 1912, non ha semplicemente forme simili a fermenti, ma ife settate nè si sa se possa dar origine a conidii terminanti a catene; allo stato attuale delle nostre conoscenze quindi per maggior esattezza deve esser posto nel genere Cryptococcus.

Numerose specie di questo genere esistono diffusissime nella natura in tutto il mondo, sul legno in decomposizione, sulle foglie morte, sui frutti. Il numero delle specie patogene per l'uomo è stato molto esteso in questi ultimi anni da Castellani.

L'importanza di questi funghi deriva dal fatto che sono considerati gli agenti etiologici del mughetto, della broncomicosi (pro parte), di alcune dermatomicosi, e, secondo certi autori, della sprue.

Caratteri biologici.

Alcune specie coagulano il latte, altre non hanno alcuna azione su questo mezzo; alcune specie liquefano la gelatina ed il siero. Alcuni funghi di questo genere se crescono sul siero producono una zona particolare bruna o nera del mezzo tutto intorno alla colonia, quando per la coltura si è usato Bos indicus (Castellani). Le proprietà biochimiche e le reazioni negli zuccheri variano da specie a specie. I conigli possono essere immunizzati da questi funghi, e i tentativi di utilizzare le reazioni immunizzanti ed agglutinanti per le varie specie, sono stati fatti solo con successo parziale, perchè vi è una produzione di coagglutinine insieme alle specifiche per diversi funghi (p. es. Sporotrichum).

Classificazione.

Vi è stata e vi è ancora una grande confusione nella classificazione di questi funghi. Molte specie di questo genere possono con difficoltà esser distinte mediante caratteri puramente morfologici e botanici. Castellani, che più si occupò di questo argomento, è d'avviso che la classificazione dovrebbe esser basata non solo su caratteri morfologici, ma anche su caratteri biochimici e su fenomeni immunizzanti.

Tra le proprietà biochimiche, le più importanti sono l'azione sul latte, sulla gelatina, sul siero, e sui liquidi zuccherini. Numerosi zuccheri dovrebbero essere usati nello stesso modo che si usa nella classificazione delle varie specie di bat-

teri intestinali. È da notare che le reazioni con certi zuccheri sono costanti, mentre con altri zuccheri (p. es. mannite) queste possono variare; e il potere fermentativo su certi zuccheri — ad esempio col galattosio — può essere rapidamente perduto. Ne deriva che per l' identificazione delle specie si dovrebbero utilizzare solo ceppi recentemente isolati, tanto più quando si tenga presente che una stessa specie dopo un certo tempo di coltivazione artificiale può fermentare certi zuccheri su cui essa non agiva quando era isolata da poco.

Castellani e Taylor, anzi (Ann. Inst. Pasteur - novembre 1924), fondandosi appunto sulla proprietà specifica di diverse specie di Monilia di fermentare elettivamente i diversi zuccheri, propongono un metodo di identificazione biologica degli zuccheri stessi.

Determinazione delle specie.

Per mezzo delle reazioni sugli zuccheri, è possibile dividere le specie di Monilia in gruppi, usando i seguenti idrati di carbonio: glucosio, levulosio, maltosio, galattosio, saccarosio, inulina e destrina. Quando il genere Monilia è distinto nei suoi gruppi, è facile eseguire la determinazione specifica:

A) Gas solo prodotto nel glucosio - Gruppo I, gruppo Balcanica: M. balcanica, M. parabalcanica.

B) Gas prodotto nel glucosio e levulosio - Gruppo II, gruppo Krusei: M. Krusei, M. parakrusei.

C) Gas prodotto nel glucosio, levulosio, e maltosio - Gruppo III, gruppo Pinoy: M. Pinoy, M. Nabarroi.

D) Gas prodotto nel glucosio, levulosio, maltosio e galattosio - Gruppo IV, gruppo Metalondinensis: M. metalondinensis, M. pseudometalondinensis.

E) Gas prodotto nel glucosio, levulosio, maltosio, galattosio e saccarosio - Gruppo V, gruppo Tropicalis: M. tropicalis, M. paratropicalis, M. pulmonalis M. nivea, M. insolita, M. enterica.

TAVOLA delle principali reazioni biochimiche e caratte

in

GENERE MONILIA	Latte laccamuf.	Glucosio	Levulosio	Maltosio	Galattosio	Saccarosio	Lattosio	Mannite	Dulcite	Destrina
M. Albicans Robin, em. Cast.	AC	AG	AGs	AGs	AG	AGms	O	O	O	O
M. balcanica Cast.	O	AG	As	O	O	O	O	O	O	O
M. Blanchardi Cast.	Ams / Alc.	AGs	A	A	A	A	O	O	O	O
M. bronchialis Cast.	O	AG	AG	AG	O	AGs	O	O	O	A
M. Chalmersi Cast.	As / Alc	AG	AG	As	AGs	AG	O	O	O	O
M. Guilliermondi Cast.	O / Alc	AG	AG	As	A	AG	O	O	O	O
M. insolita Cast.	As / Alc	AG	AG	AG	AG	AG	O	As	O	O
M. Krusei Cast.	O	AG	AG	O	O	O	A	O	O	O
M. londinensis Cast.	AC	AG	AG	A	A	A	O	O	O	O
M. Lustigi Cast.	As / D	A	AGs	Ams	A	AGs	O	O	O	A
M. macedoniensis Cast.	AC	AG	AG	A *opp.* O	AG	AG	O	O	O	O
M. metalondinensis Cast.	O	AG	AG	AG	AG	O	O	O	O	O
M. metatropicalis Cast.	AC	AG	AG	AG	AG	AG	O	O	O	O
M. Nabarroi Cast.	AC	AG	AG	AG	O	O	O	O	O	O
M. Negrii Cast.	Ams / Alc	AG	AG	As	AGs	AG	O	O	O	O
M. nitida Cast.	A / Dc	AG	AG	A	A	A	A	A	O	An
M. nivea Cast.	O / Alc	AG	AG	AG	AG	AGs	O	O	O	O
M. parabalcanica Cast.	AC	AG	As	O	O	O	O	O	O	O
M. parachalmersi Cast.	AC	AG	AG	O	AG	AG	O	O	O	O
M. parakrusei Cast.	AC	AG	AG	O	O	O	O	O	O	O
M. paratropicalis Cast.	As / Alc	AG	AG	AG	AG	AG	O	O	O	An
M. Perryi Cast.	As / D Alc	A	AGs	A	A	AGs	O	O	O	O
M. Pinoyi Cast.	O	AG	AG	AG	O	O	O	O	O	O
M. pseudobronch Cast.	AC	AG	AG	AG	O	AG	O	O	O	O
M. pseudoguilliermondi Cast	ACoP	AG	AG	O	O	AG	O	O	O	O
M. pseudolondinensis Cast.	O	AG	AG	AG	AG	O	O	O	O	A
M. pseudotropicalis Cast.	ACs	AG	AG	O	AGs	AG	AG	O	O	O
M. pulmonalis Cast.	O / Alc. D	AG	AG	AG	AGs	AG	O	Ams	O	O
M. tropicalis Cast.	A	AG	AG	AG	AGs	AGs	O	O	O	O
M. zeylanica Cast.	ACs	A	A	A	A	A	As	O	O	A

...une specie di Monilia dopo il 5° giorno di permanenza

(da CASTELLANI e CHALMERS)

Monilia	Sorbite	Brodo	Acqua pepton.	Indolo	Gram	Gelatina	Siero	Rosso neutro	COLORE delle colture su agar glucosato	*ABBREVIAZIONI*
s)	O	Lp	L	O	+	+	s	O	bianco	A = acido C = coagulazione D = decolorazione P = peptonizzato (latte) oppure formaz. di pellic. (brodo) Alc. = alcalino $\frac{A}{alc}$ = acido in seguito alcalino s = scarso ms = molto scarso O = negativo + = positivo L = limpido Lp = limpido dapprima, poi sottile pellicola G = formaz. di gas
O	O	Lp	L	O		O	O	O	»	
ms	O	L	L	O		O	O	O	»	
O	O	L	L	O		O	O	O	»	
Gs	O	L	L	O		O	O	O	»	
O	O	Lp	L	O		O	O	O	gialiastro o bruniccio	
O	O	L	L	O		O	O	O	bianco	
O	O	L	L	O		O	O	O	»	
O	O	L	L	O		O	O		»	
O	O	L	L	O		O	O	O	»	
AG	O	L	L	O		O	O	O	»	
O	O	L	L	O		O	O	O	»	
O	O	L	L	O		O	O	O	»	
O	O	L	L	O		O	O	O	»	
O	O	L	L	O		O	O	O	»	
O	O	Lp	L	O		O	O	O	»	
O	O	L	L	O		O	O	O	»	
O	O	L	L	O		O	O	O	»	
AG	O	L	L	O		+	O	O	»	
O	O	*Lopp.*p	L	O		O	O	O	»	
O	O	Lp	L	O		O	O	O	»	
ms	O	L	L	O	+	O	O	O	»	
		L	L	O		O	O	O	»	
O	O	L	L	O	+	O	O		»	
O	O	L	L	O		O	O	—	»	
O	O	L	L	O		O	O	O	»	
O	O									
O	O	L	L	O		O	O	O	»	
O	O	Lp	L	O	—	O	O	O	»	
O	O	L	L	O	+	O	O	O	»	
ms	O	L	L	O	+	O	O	O	gialliccio	

F) Gas prodotto nel glucosio, levulosio e saccarosio - Gruppo VI, gruppo Guilliermondi: M. Guilliermondi, M. pseudo-guilliermondi.

G) Gas prodotto nel glucosio, levulosio, galattosio, saccarosio ed inulina - Gruppo VII, gruppo Chalmersi: M. Chalmersi, M. parachalmersi, M. macedoniensis.

H) Gas prodotto nel lattosio ed altri carboidrati - Gruppo VIII, gruppo Pseudotropicalis: M. pseudotropicalis.

I) Gas prodotto nella destrina in addizione agli altri zuccheri - Gruppo IX, Gruppo Pseudolondinensis: M. pseudolondinensis.

Per quanto interessa la trattazione del nostro argomento, la Monilia tropicalis (Castellani 1909) fu trovata in casi di broncomicosi; ed associate con forme broncomicotiche:

a) per la loro presenza nello sputo in casi di broncomicosi:
M. Guilliermondi (Castell. 1910).
M. Krusei (Castell. 1909).
M. Negrii (Castell. 1910).
M. nitida (Castell. 1910).
M. parakrusei Castell. 1912.
M. paratropicalis (Castell. 1910).
M. Pinoyi (Castell. 1910).
M. pseudotropicalis (Castell. 1910).

b) per la loro presenza in bronchiti:
M. Chalmersi Castell. 1912.
M. parachalmersi Castell. 1917.
M. bethaliensis Pijper 1918.

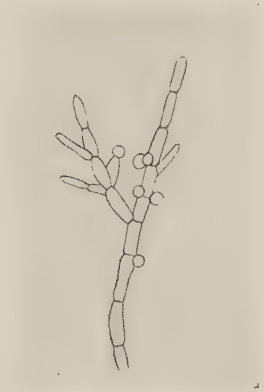
c) per la loro presenza nello sputo umano:
M. balcanica Castell. 1916.
M. bronchialis (Castell. 1910).
M. Nabarroi Castell. 1917.
M. nivea (Castell. 1910).
M. parabalcanica Castell. 1916.

M. pseudoguilliermondi Castell. 1916.
M. pseudolondinensis Castell. 1916.
M. pulmonalis Castell. 1911.
M. zeylanica (Castell. 1910).

d) per la loro presenza nelle foglie di thè :
M. Blanchardi Castell. 1912.
M. Lustigi Castell. 1912.
M. Perryi Castell. 1912.

Monilia albicans - Robin, 1853.

Sinonimi: Oidium albicans Robin, 1853; Syringospora Robini Quinquaud, 1868; Saccharomyces albicans Rees, 1877; Monilia albicans Zopf, 1890; Endomyces albicans Vuillemin, 1898.



Monilia albicans [da VUILLEMIN]
Da una placca di mughetto.

È uno dei miceti che dànno il mughetto. Il così detto « fungo del mughetto » è stato descritto molto differentemente; Castellani dimostrò che l' uomo può esser infettato da numerose e differenti specie di Monilia e che il nome di « fungo del mughetto » (Oidium albicans, Endomyces albicans, Monilia albicans) è stato in passato usato per indicare più specie differenti, nello stesso modo che il nome di B. coli fu per anni applicato ad una moltitudine di differenti bacteri intestinali, quando si conoscevano solo pochi esempi di fermentazioni.

Vita parassitica. — Questo fungo forma macchie bianche sulla lingua e sulla mucosa boccale, che si possono facilmente togliere. Una particella di esse, esaminata al microscopio, mostra fili miceliali settati, talvolta ramificati, con segmenti diritti e talora curvi, facilmente dissociati. Ciascun segmento è di circa 20 μ in lunghezza e da 3 a 5 μ in larghezza. All' estremità terminale di ciascun filo miceliale si trovano tre o quattro elementi ovoidali più corti, che si riproducono per

germogliazione. Si possono anche osservare alcuni globuli ovoidali o rotondi rifrangenti, originatisi da una sezione laterale del micelio. Questi elementi globulari (conidî) si staccano e si riproducono per germogliazione.

J. Magrou (1) descrisse forme actinomicosimili ottenute sperimentalmente con la M. albicans isolata dagli sputi di un ammalato colpito da pseudotubercolosi polmonare.

Colture — Il micete cresce benissimo su agar maltosio di Sabouraud leggermente acido o su agar glucosio, ma cresce abbastanza bene anche su tutti i mezzi alcalini. Nelle colture esso appare in due forme: una forma globulare simile ad un fermento tipico, e che si riproduce per germogliazione; una forma filamentosa che mostra fili miceliali semplici o ramificati. Aschi ed endospore come nel genere Endomyces, mancano. Sull'agar Sabouraud e sull'agar glucosio la coltura è abbondante, liscia, di un color bianco cremoso; su agar ordinario la coltura è meno abbondante. La gelatina ed il siero sono liquefatti lentamente; il latte è reso acido e, dopo un certo tempo, coagula.

Quanto alla patogenicità, oltre al mughetto, questo fungo fu trovato anche in pochi casi di broncomicosi.

Monilia tropicalis - (Castellani, 1909).

Sinonimo: Endomyces tropicalis Castellani, 1909.

Trovata da Castellani nell'isola di Ceylon in molti casi di broncomicosi. Nell'espettorato degli ammalati compaiono cellule rotonde od ovali simili a fermenti, ed anche talvolta segmenti di micelio. Le colture riescono facilmente sull'agar Sabouraud o sull'agar glucosio e persino sull'agar ordinario.

Cresce più facilmente su mezzo leggermente acido che su mezzo alcalino. Su agar Sabouraud e su agar glucosio l'accrescimento è abbondante, di color bianco, cremoso, con una superficie liscia quando le colture sono giovani; spesso leg-

---

(1) J. MAGROU — Montpellier Médical, N.° 8, 1918.

germente ondulata quando le colture sono vecchie. La coltura è composta praticamente di sole cellule globulari, simili a fermenti, mentre nell'acqua di condensazione si possono trovare frammiste cellule globulari e micelio. Mancano gli aschi; la gelatina ed il siero non vengono fluidificati nè vi è colorazione bruna del siero, come avviene con altre specie di Monilia. Il latte è generalmente reso acido, ma non coagulato.

Monilia tropicalis
[da Castellani]

Produce gas ed acidifica il mezzo in terreni con glucosio, levulosio, maltosio e anche in minor quantità nel galattosio e saccarosio. Dopo alcuni trapianti perde il suo potere fermentante per il galattosio e pel saccarosio.

Patogenicità. — È la causa più comune di un tipo di broncomicosi pel quale Castellani propose il nome di broncomoniliasi. Questo stesso A. trovò tale fungo a Ceylon anche in pochi casi di mughetto e in un caso di pseudodifterite che ebbe esito letale in una ragazza indigena, e nella quale si svilupparono macchie bianche sulle tonsille, sull'ugola e sul palato. L'esame microscopico rivelò l'assenza del bacillo della difterite e presenza di M. tropicalis.

Si notarono subito dopo, segni di broncopolmonite e la ragazza morì. All'autopsia si trovarono una grande quantità di miceti patogeni per la cavia, nei bronchi.

Monilia paratropicalis - (Castellani, 1910).

Sinonimo: Endomyces paratropicalis Castellani, 1910.

Trovata da Castellani in alcuni casi di broncomicosi. Presenta tutti i caratteri macroscopici della M. tropicalis. Non coagula il latte; differisce dalla tipica M. tropicalis per produrre acido e gas in grande quantità nel saccarosio e nel rendere acida la destrina.

Monilia pseudotropicalis - (Castellani, 1910).

Sinonimo: Endomyces pseudotropicalis Castellani, 1910.

Trovata da Castellani in pochi casi di broncomicosi. Differisce dalla M. tropicalis e paratropicalis per coagulare il latte e fermentare il lattosio con produzione di gas.

Monilia metatropicalis - (Castellani, 1916).

Differisce dalla M. tropicalis per coagulare il latte.

Monilia bronchialis - (Castellani, 1910).

Sinonimo: Endomyces bronchialis Castellani, 1910.

Trovata nello sputo. Dà colonie bianche. Non ha alcuna azione sul latte gelatina, siero.

Monilia Chalmersi - (Castellani, 1912).

Trovata da Castellani in un caso di bronchite. Dà colonie bianche. Rende il latte dapprima leggermente acido, poi alcalino. Non fluidifica la gelatina nè il siero.

Monilia parachalmersi - (Castellani, 1917).

Differisce dalla precedente perchè liquefa leggermente la gelatina e per altri caratteri minori. Trovata nello sputo.

Monilia macedoniensis - (Castellani, 1917).

Trovata nello sputo. Coagula il latte. Appartiene al gruppo della Chalmersi.

Monilia Guilliermondi - (Castellani, 1910).

Sinonimo: Endomyces Guilliermondi Castellani, 1910.

Osservata nello sputo da Castellani. Il latte è reso alcalino. Il siero e la gelatina non sono fluidificati.

Monilia pseudoguilliermondi · (Castellani, 1916).

Coagula il latte.

Monilia Nivea - (Castellani, 1910).

Sinonimo: Endomyces niveus Castellani, 1910.
Trovata nello sputo da Castellani. Di dubbia patogenità.

Monilia accraensis - Macfie e Ingram 1921 (1).

Fu isolata da un caso di tubercolosi polmonare complicata da moniliasi bronchiale osservata ad Accra in un indigeno

1 2 3

Colture in agar glucosato (da Castellani e Chalmers)

1. Monilia zeylanica — 2. Monilia bronchialis — 3. Monilia nivea

della Costa d'Oro. Il malato soccombette in seguito ad una emottisi ed all'autopsia furono trovate lesioni tubercolari nei

---

(1) MACFIE e A. INGRAM — Bronchomoniliasis complicat. pulm. tubercul. in a native of the Gold Coast - Ann. Trop. Med. Paras. XV 1921 - Ref. Sartory - Champ. paras. Homme et anim pag. 710.

due polmoni. Esisteva pleurite sinistra; nel liquido e sulla parete pleurica si constatò la presenza di una Monilia del gruppo Tropicalis e molto vicina alla M. nivea. Un esame ulteriore più completo portò gli AA. a considerare il microorganismo come una specie nuova e a dargli il nome di M. accraensis.

Monilia nitida - (Castellani, 1910).

Sinonimi: Endomyces nitidus Castellani, 1910.

Pure isolata da uno sputo da Castellani. Di dubbia patogeneità. Il latte è reso dapprima acido, poi decolorato e coagulato.

Monilia zeylanica - (Castellani, 1910).

Sinonimo: Endomyces zeylanicus Castellani, 1910.

Trovata nello sputo da Castellani. Cresce su agar glucosio; ha un colore gialliccio. Il latte è reso molto acido e lentamente coagulato. La gelatina ed il siero non sono fluidificati. Non produce gas in nessun idrato di carbonio, tranne una dubbia eccezione per il raffinosio.

Monilia Krusei - (Castellani, 1909).

Sinonimo: Saccharomyces Krusei Castell.; Endomyces Krusei Castell.

Trovata nello sputo, ove essa appare come un Saccharomyces, e nelle colture ha dapprima tutti i caratteri di un Saccharomyces, solo che non si trovano aschi, dopo parecchie generazioni si può trovare un piccolo micelio sull'agar Sabouraud. Produce acido e gas nel glucosio e levulosio. Le sue reazioni rimangono costanti anche dopo molti anni dall'isolamento.

Monilia Pinoyi - (Castellani, 1910).

Sinonimo: Endomyces Pinoyi Castellani, 1910.

Trovata nello sputo. Cresce bene sull'agar Sabouraud, sull'agar glucosio e su altri mezzi zuccherini; anche sull'agar

ordinario, quantunque meno abbondantemente. Non coagula il latte; non fluidifica nè la gelatina nè il siero. Produce acido e gas nel glucosio, levulosio e maltosio.

Monilia pulmonalis - (Castellani, 1911).

Trovata da Castellani nello sputo e in alcune specie di thè.

Monilia balcanica - (Castellani, 1916).

Trovata nello sputo ed anche in un caso di dermatite di cui non era la causa. Produce gas solo nel glucosio; il levulosio è spesso reso acido.

Monilia Nabarroi - (Castellani, 1917).

Coagula il latte e produce gas nel glucosio levulosio e maltosio. Trovata nello sputo.

Monilia bethaliensis - (Pijper, 1918).

Trovata da Pijper in un caso di bronchite. Fermenta il glucosio e il maltosio con produzione di gas. L' azione sul levulosio non è conosciuta. La gelatina non viene fluidificata ed il latte non è coagulato.

Monilia pulmonea - (Bennet, 1842).

Sinonimi: Oidium pulmoneum Bennett, 1842; Oospora pulmonea Saccardo, 1886; Mycoderma pulmoneum Vuillemin, 1891.

Scoperto in un caso di pneumotorace da Bennett nel 1842, fu osservato ancora da Vuillemin nello sputo di un tubercolotico nel 1891, ed in una dermatite ulcerativa da Balzer, Burnier e Gougerot nel 1910.

Cresce in due forme: un tipo simile ad un saccharomyces e un tipo filamentoso. Le colonie sul glucosio sono bianche. Le reazioni biochimiche non si conoscono.

Monilia Caoi - (Verdun, 1912).

Trovata da Cao nello sputo di un tubercolotico insieme col bacillo tubercolare. Sull' agar ordinario le colonie sono giallicce. È patogena per il coniglio. Sconosciute le reazioni biochimiche.

Monilia parakrusei - (Castellani, 1912).

Differisce dalla M. krusei per l' azione coagulante sul latte, trovata da Castellani nello sputo.

Moniliasi dell' apparato respiratorio.

Fin dal 1905 Castellani descrisse a Ceylon parecchi casi di lesioni broncopolmonari da Monilia. La broncomoniliasi fu ammessa più tardi come una entità morbosa da altri autori di differenti paesi. L' affezione è specialmente frequente sotto i tropici e nelle regioni umide, fu però osservata anche nelle zone temperate e subtropicali (1). Pijper ne notò dei casi nell' Africa del sud, Chalmers e Mac Donald (2) al Sudan, Naijb Farah (3) in Egitto. Fu recentemente descritta in Europa ed in America. Jacono (4), Parise (5) ne descrissero casi

---

(1) A. CASTELLANI — Tropical Bronchomycosis - Philipp. Journal. of. Sc. luglio 1910, Ref. in Bull. Inst. Pasteur 1911, pag. 355. — Observations on fungi of the Genus Endomyces affecting Man in the Tropics - Ctrlbl. f. Bakter. I orig. 1 aprile 1911. — Milroy lectures on the higer fungi in relat. to Human pathol. - Journ. Trop. Med. a Hyg. 1920, pag. 101-117-133.

(2) A. J. CHALMERS and N. MAC DONALD — Bronchomoniliasis in the Anglo-egypt. Sudan and Egypt. - Journ. of Trop. Med. a Hyg. 1920, pag. 1.

(3) NAJIB FARAH — La moniliase bronchique en Egypte - Presse Médicale, N. 72, 1921.

(4) I. JACONO — Note on some cases of Castellanis Broncho-moniliasis - Journ. Trop. Med. a Hyg. 1920, pag. 250. Ref in Bull. Inst. Pasteur 1921, pag. 257.

(5) N. PARISE — Contrib. sulla Moniliasi simulatrice di tub. polm. Ref. Med. 1923, N. 11, pag. 241.

nell' Italia meridionale, Magrou (1) e Pinoy, Sartory e Moinson (2) in Francia, e nel 1920 Castellani stesso ne vide un caso in Inghilterra. Castellani dà come sinonimi della malattia i seguenti: Bronchoalveolar-moniliasis, broncho-blastomycosis (pro parte).

Etiologia.

Parecchie specie del genere Monilia possono esser incriminate come agenti causali della malattia. A Ceylon la specie abitualmente riscontrata è la M. tropicalis Cast. 1910. Lo stesso fungo sembra si sia trovato in casi verificatisi nell'India meridionale e nella Malesia.

Pare che il fungo sia la causa della malattia poichè non si è trovato nessun altro agente patogeno, come il bac. di Koch ecc.; inoltre, quando l'ammalato migliora, i funghi scompaiono completamente dagli sputi o sono scarsissimi.

Altre specie furono notate, senza che si possa affermare con sicurezza la loro patogeneità: esse sono: M. paratropicalis, M. Pinoyi, M. Guilliermondi, M. Negrii, M. candida, M. nivea, M. insolita, M. pseudotropicalis, M. lacticolor, M. nitida, M. lactea, M. Krusei, M. bethaliensis, ed altre.

Nell' Egitto e nel Sudan anglo-egiziano Chalmers e Mac Donald isolarono da casi di broncomoniliasi: M. Krusei, M. Pinoyi, e M. pseudoguilliermondi; Naijb Farah nell' Egitto trovò in quattro casi solo M. Pinoyi.

In Italia Jacono isolò da un convalescente di tifo che presentava una febbricola serotina e lieve catarro bronchiale la M. bronchialis. Parise in un calzolaio trentenne colpito da lesione polmonare destra con espettorato fetido la M. balcanica.

In Francia Magrou isolò la M. albicans, Sartory e Moinson la M. Pinoyi.

(1) J. MAGROU — Sur un cas de blastomycose pulmon. - Montpellier médical, N. 8-1918.

(2) A. SARTORY et L. MOINSON — Un cas de moniliase bronchique — C. R. Acad. Sc. Sed. 3 Gennaio 1922.

Quanto al modo d'infezione, non è ancor bene conosciuto. La malattia può trasmettersi da uomo ad uomo, oppure, vivendo le Monilia allo stato saprofitico nella natura su legname in putrefazione, foglie morte, frutti guasti, possono diventar patogene. A Ceylon i saggiatori di thè, gli operai del thè sono sovente colpiti da questa malattia: i primi la contraggono fiutando, per apprezzarne la qualità, le foglie di thè contenenti il parassita; i secondi respirando costantemente la polvere di thè che viene sollevata in abbondanza negli stabilimenti. Esaminando gli sputi di questi individui, Castellani vi trovò quasi costantemente dei funghi del genere Monilia e pensa che molto probabilmente il così detto « theafactory cough » (tosse delle fattorie di thè) non sia altro che un tipo di moniliasi. Infatti secondo le ricerche di Castellani, il thè e la polvere di thè di Ceylon contengono sempre funghi del genere Monilia, talvolta funghi del genere Oidium, frequentemente funghi del genere Aspergillus, Sterigmatocystis e Penicillium, spesso un particolare streptococco.

È interessante notare che tali germi sono rari o mancano in campioni di thè esaminati in Inghilterra.

Relativamente scarsi sono i dati che riguardano l'azione patogena sperimentale delle Monilia: manca ancora un lavoro sistematico di ricerca che sintetizzi i risultati ottenuti finora e ci dia un quadro completo delle lesioni anatomo-patologiche provocate dai microorganismi di questo vasto gruppo.

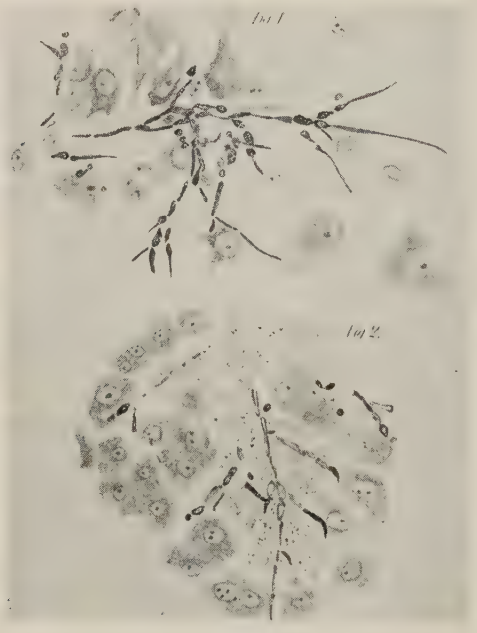
Da quanto potei notare scorrendo la bibliografia, la M. Pinoyi è notevolmente patogena pei topi: dopo 8 giorni dall'inoculazione endovenosa Ioekes e Simpson (Lancet 21 luglio 1923) ottennero « tubercoli milari » disseminati specialmente nei polmoni, fegato, milza e reni; nei polmoni erano notevoli le infiltrazioni peribronchiali. Con iniezioni intratracheali gli stessi AA. pure nei topi, riuscirono in capo ad 8 mesi a determinare sclerosi polmonare e notevole infiltrazione peribronchiale.

Sartory e Moinson dimostrarono l'azione patogena della M. Pinoyi nel coniglio.

Magrou ottenne la morte in 5 giorni di conigli iniettati endovenosamente di M. albicans.

Sappiamo da Castellani che la M. tropicalis è patogena per la cavia, da Verdun che la M. Caoi è patogena per il coniglio.

Sulla Moniliasi sperimentale, e specialmente sul reperto isto-patologico dei focolai micotici, degni di nota due lavori di Redaelli (1), le cui conclusioni, quantunque si riferiscano solo alla M. Pinoyi, presentano un grande interesse. Esse ci dicono che la M. Pinoyi, introdotta in circolo (vena giugulare) conduce a morte il coniglio dopo 5 giorni circa, il mus de-



Monilia Pinoyi Castellani

Focolai: 1 nel cervello, 2 nel fegato (da Redaelli)

cumanus albinus, la cavia, il mus musculus in 4 giorni circa; il cane adulto è refrattario anche ad alte dosi. Dopo l'introduzione del fungo nelle cavità sierose si può avere la guari-

---

(1) P. REDAELLI — Osservazioni istopatologiche e sperimentali sulla Moniliasi. « Lo Sperimentale », 1923, fasc. V-VI.

— P. REDAELLI — Experimental Moniliasis — Journal of Tropical Med. And. Hyg. - 1 Agosto 1924.

gione del processo, se non avviene (come di solito) la diffusione della micosi per penetrazione del parassita in circolo.

Introdotto il fungo nell' albero respiratorio per iniezione diretta o per via tracheale, si ottiene la generalizzazione del processo e una forma locale bronco-pneumonica. L' iniezione sotto cute dà la formazione di un ascesso locale.

Gli animali vengono a morte (sopratutto il coniglio) generalmente con un quadro clinico terminale molto complesso: è caratterizzato sopratutto da movimenti tonico-clonici, opistotono, pleurostotono, perdita delle urine e delle feci.

L' esame macroscopico dell' animale sezionato, ci dimostra (in quelli trattati con iniezione endovasale) la diffusione della micosi a tutti gli organi, rappresentata da « tubercoli » della grandezza di una testa di spillo, di colorito biancastro: non sono visibili macroscopicamente quelli nell' encefalo. Il fungo introdotto nelle cavità sierose dà formazione di pseudo-membrane e di piccoli ascessi.

Microscopicamente il nodulo appare costituito da un ammasso di leucociti polinucleati, che sono i primi elementi che accorrono per la difesa; in secondo tempo le cellule del connettivo prendono parte al processo sia sotto forma di elementi fagocitarii mobili (istiociti) sia sotto forma di fibroblasti che costituiscono barriere di difesa. Spesso si notano (nei noduli del polmone, della milza, del fegato) formazione di cellule giganti da corpo straniero di origine istiocitaria.

I tessuti a distanza del nodulo micotico presentano una reazione infiammatoria rappresentata unicamente da elementi istiogeni.

La costituzione microscopica del nodulo si modifica a seconda dei diversi tessuti e sopratutto a seconda dell' impalcatura strutturale di questi: è tipico nel rene dove vediamo bene il comportamento del fungo che si sviluppa rigoglioso nel centro del nodulo raggiando gli ifi attorno ad un ammasso centrale di cellule germinative.

Accanto alle manifestazioni iperplastiche del processo infiammatorio abbiano dei fenomeni regressivi rappresentati da degenerazione adiposa (grassi neutri ed in parte lipoidi) dei parenchimi; nel fegato si notano zone di necrosi (Redaelli).

Il processo descritto per la Monilia Pinoyi lo si ritrova identico nelle infezioni sperimentali da Monilia tropicalis e da

Monilia metalondinensis che si sono manifestate patogene per la cavia, il ratto, il coniglio ed il topolino.

La Monilia macedoniensis non si è manifestata patogena per gli animali da laboratorio.

La Monilia Krusei ha dato nella cavia un processo che si differenzia da quello delle altre Monilie e per il decorso, in quanto lo stato di malattia è durato circa un mese (per iniezione endogiugulare) e per le lesioni anatomiche in quanto si è presentata una localizzazione unica ai lobi superiori dei due polmoni, costituita da noduli grossi come un pisello con aree di polmonite nel parenchima adiacente.

Redaelli non può concludere per diverse specifiche azioni patogene di queste diverse Monilie in quanto le colture adoperate per le esperienze erano state (tranne che per la Monilia Pinoyi e metalondinensis) coltivate per lunghi anni su terreni artificiali i quali possono aver modificato non indifferentemente le loro attività biologiche. Le culture della M. tropicalis si sono dimostrate patogene rapidamente, (3 giorni) pur essendo stata coltivata artificialmente per 10 anni (Redaelli).

Sintomatologia.

Il quadro clinico e la gravità della malattia variano assai a seconda dell'estensione del processo lungo l'albero respiratorio; trachea e grossi bronchi, bronchi e bronchioli, parenchima polmonare.

Nelle forme lievi il paziente appare in buono stato, apiretico, si lamenta solo di leggera tosse; l'espettorato è mucopurulento, giallastro, verdastro o biancastro, molto spesso scarso e senza traccia di sangue. L'esame fisico del torace è quasi sempre nullo o il reperto si riduce a qualche rantolo: è il quadro della tracheite o tracheo-bronchite moniliasica. La malattia può durare parecchie settimane o mesi e guarire spontaneamente oppure prolungarsi rimanendo stazionaria o passare alla forma grave.

Nelle forme di media gravità gli ammalati accusano tosse più o meno stizzosa, dispnea, e presentano spesso febbre a tipo intermittente o continuo. L'affezione è ribelle; può durare parecchi anni e termina nella forma grave. Insidiosa al-

l'inizio, la tosse varia di gravità e di frequenza a seconda dei casi, e ciò a seconda della natura della secrezione bronchiale e la sede dell'affezione catarrale. Così, quando l'espettorato è tenace e poco abbondante e sono colpiti i fini bronchioli, la tosse presenta un carattere molto serio. Essa avviene ad accessi, più frequentemente al mattino e alla sera che nel corso della giornata e varia a seconda del tempo e della stagione. Essa può esser più grave nella estate. La dispnea non manca e la sua intensità varia con l'estensione del processo ai fini bronchi. L'espettorato è in quantità variabile a seconda dei casi: può anche mancare, od esser modico ed abbondante; generalmente è in discreta quantità. Quando esiste tosse secca, stizzosa, l'espettorazione diviene difficile, il materiale espettorato è vischioso, biancastro, mucopurulento, giallastro o verdastro, talvolta striato di sangue. L'emottisi vera è rara. La febbre può mancare, ma si possono notare piccoli rialzi termici, a forma intermittente, vespertini, e qualche volta la febbre, modica, può essere continua.

L'ammalato può essere in buono stato di nutrizione generale e l'appetito valido, talvolta però il paziente è stanco e deperito.

I segni dell'esame obiettivo non differiscono da quelli di una bronchite cronica e si possono ascoltare rantoli secchi e umidi di diverso volume, specialmente alle basi polmonari. Il rumore respiratorio può esser rude, in qualche punto; diminuito in altri o totalmente mascherato da rantoli. L'enfisema può essere associato.

Nella forma grave l'evoluzione è cronica e termina quasi sempre con la morte. Un solo polmone o tutti e due possono esser colpiti e la pleura partecipa spesso al processo morboso. L'ammalato presenta tosse con espettorazione sanguigna e spesso febbre etica; l'appetito scompare, lo stato generale decade rapidamente. L'evoluzione rassomiglia molto a quella della tisi o della broncopolmonite cronica e si caratterizza per frequenti remissioni seguite da nuove esacerbazioni. L'inizio può esser lento e progressivo o invece acuto come la polmonite presentando allora l'ammalato i sintomi ed i segni di una polmonite lobare acuta con sputo ematico. Talvolta si ha una vera emottisi, e sbocchi di sangue si possono avere di quando in quando. All'esame fisico si notano tutti

i segni di infiltrazione polmonare più o meno estesa ai quali possono anche accompagnarsi i segni di compartecipazione pleurica. Nel decorso dell'affezione possono comparire segni di sclerosi polmonare e di sinfisi pleurica con tutte le loro conseguenze, compreso lo scompenso cardiaco.

In qualche caso (Ioekes e Simpson) l'insorgenza di ascessi locali da cui può isolarsi il germe in coltura pura, fa pensare possa esistere una vera infezione generalizzata.

Diagnosi.

Essa si fonda sulla presenza del micete nello sputo. È assolutamente necessario che gli sputi più freschi possibile (provenienti da ammalati la cui bocca fu lavata accuratamente con acqua sterile o bollita) siano raccolti in scatole di Petri sterili ed esaminati al più presto possibile. Nei preparati recenti di espettorato si possono vedere cellule simili a spore, rotonde od ovali, di 4-6 μ: spesso esse presentano un doppio contorno — più raramente sono visibili filamenti miceliali. Il fungo è Grampositivo. I caratteri puramente morfologici non permettono l'identificazione esatta ed è necessario procedere alle colture. Una parte di sputo è distesa su piatte di agar-maltosio o glucosio. Dopo due o tre giorni compaiono delle colonie bianche, piuttosto larghe, rotonde, che sono facilmente distinguibili anche macroscopicamente dalle colonie di cocchi e di altri bacteri. Occorre inoltre studiare il comportamento dei funghi su agar-maltosio, agar ordinario, gelatina, siero, e varii substrati liquidi con varii zuccheri.

Tutte le specie di Monilia trovate da Castellani crescono bene sull'agar ordinario, ma più abbondantemente su agar maltosato o glucosato specialmente se a lieve reazione acida. Su questi mezzi la coltura, che è generalmente bianca, ha superficie liscia quando è giovane, leggermente scabra quando invecchia; è composta da cellule globulari simili a fermenti, mentre nell'acqua di condensazione si trovano forme globulari ed elementi miceliali. Sulla gelatina tutte le specie crescono abbastanza bene; poche, compresa la M. albicans, la liquefanno. Alcune non acidificano il latte nè lo coagulano, altre producono un'acidità temporanea o permanente, altre

coagulano il latte o lo peptonizzano. Le reazioni nei varii liquidi zuccherini sono importanti, e insieme col comportamento dei funghi sul siero, sulla gelatina e sul latte, dànno i dati con cui si possono distinguere le varie specie.

La broncomoniliasi primaria, che abbiamo descritta, deve esser distinta dalla secondaria che s' impianta nei cachettici, cancerosi, diabetici, tubercolotici. In tali casi si verifica generalmente il mughetto della mucosa boccale e il mughetto da Monilia si propaga alla laringe, faringe e mucosa bronchiale, mentre nella bronco moniliasi primaria la mucosa orale non è, di regola, colpita. La malattia è distinta dalla tubercolosi polmonare per l' assenza del bacillo di Koch nello sputo e per l' esito negativo delle inoculazioni negli animali.

Casi di infezione mista però — tubercolosi e moniliasi — si verificano di quando in quando e lo sputo allora contiene il bac. della tubercolosi e Monilia.

Si distingue dalla broncospirochetosi per l' assenza di spirochete e dall' emottisi endemica per l' assenza di uova di Paragonimus Ringeri Cobbold. Si possono però riscontrare casi di infezione mista con queste. La diagnosi differenziale col carcinoma polmonare può presentare qualche difficoltà specialmente nel periodo d' inizio: il criterio statistico, la rarità del carcinoma polmonare primitivo, la frequenza della broncomoniliasi, l' esame radiologico, possono venirci in aiuto, e specialmente l' esame accurato dell'espettorato che nei cancerosi potrà mostrarci la presenza di frustoli neoplastici e di fibre elastiche, nei broncomoniliasici le forme rotondeggianti, caratteristiche, del parassita.

La prognosi è favorevole nei casi a decorso mite che possono guarire spontaneamente e con trattamento appropriato. Le forme di media gravità sono croniche e difficili a guarire e le gravi sono generalmente mortali.

Le reazioni sierologiche non pare abbiano finora dato risultati attendibili. Mentre Farah (1) ottenne in un caso di broncomoniliasi dovuto alla M. Pinoyi col siero del sangue

---

(1) FARAH — On the Bronchomoniliasis - Journ. of Trop. Med. and Hyg. 1° gennaio 1923.

del paziente un' agglutinazione positiva e una netta deviazione del complemento, Parise per il suo ammalato da cui isolò la M. balcanica non ottenne agglutinazione, e la deviazione del complemento con antigene costituito da un' emulsione del germe fu solo parziale. Per Ioekes e Simpson (1) invece con la Pinoyi tutte le indagini immunologiche fatte sugli ammalati risultarono negative.

Maggior valore sembra debba avere la reazione di Widal-Abrami di coagglutinazione delle spore di Sporotrichum Beurmanni e di cofissazione del complemento (Vedi capitolo « Mughetto »).

Terapia.

L' ioduro potassico è considerato come il rimedio specifico di questa affezione e nel fatto può dare ottimi risultati. Se ne somministrano gr. 0,50-1,50 tre volte al giorno in acqua o latte. Quando l' ioduro di potassio produca gravi sintomi di iodismo, Castellani consiglia di ricorrere alla Sajodina nelle stesse dosi.

Naijb Farah ebbe buoni risultati con un trattamento di iniezioni ipodermiche di Lipojodol (identico alla Sajodina) ecc. ogni due giorni fino a 40 iniezioni e raccomanda di iniziare la terapia al più presto ricorrendo senz' altro alle iniezioni iodiche appena posta la diagnosi. Nei casi gravi i preparati iodici non diedero nessun risultato.

Con gli ioduri si possono utilizzare i balsamici, i ricostituenti, in particolar modo i composti arsenicali, gli ipofosfiti, i glicerofosfati; un' alimentazione conveniente e il soggiorno in un clima appropriato sono potenti ausiliari.

---

(1) IOEHES e SIMPSON – Blastomoniliasis - The Lancet 21 Luglio 1923.

OIDIOMICOSI

I miceti del Genere Oidium Link, 1809, emend. Pinoy, sono Oosporaceae con ife che terminano con catene di spore. Le ife sono lunghe e ramificate. Gli sporofori sono semplici, settati e spesso senza apparato disgiuntore. Non producono gas nei terreni idrocarbonati.

Gli Oidium che furono trovati in casi di bronchite, quantunque sia dubbio se siano tutti patogeni, sono :

Oidium lactis Link, 1809.
Oidium rotundatum Castellani, 1911.
Oidium asteroides » 1914.
Oidium natalense » 1915.

E si possono distinguere come segue :

A — Lieve acidità e solo talvolta, nel glucosio, Colture bianche.

Oidium lactis.

B — Acidità in parecchi carboidrati.

I° nessuna acid. nel glucosio. Colture bianche e pelose.

Oidium matalense.

II° acidità n. glucosio — nessuna acidità n. mannite. Spore miceliali rotonde od ovali, colonie tipiche accartocciate.

Oidium rotundatum.

III° Acidità n. mannite. Spore miceliali quadrangolari Colonie tipiche raggiate.

Oidium asteroides.

Oidium lactis - Link, 1909.

Fu trovato da Link nel latte che acidifica e coagula. Cresce facilmente sugli ordinarii mezzi colturali dando colonie bianche. Non forma gas nei terreni zuccherati, ma dà solo leggera acidità talvolta nel glucosio. M. Linossier (1) dagli sputi di un ammalato presentante il quadro clinico di tisi polmonare senza bacilli di Koch, isolò un fungo identificato da Pinoy coll' Oidium lactis. Esso era in associazione col meningococco e si distingueva dall' Oid. lactis saprofita per lievi caratteri differenziali, transitorii (termofilia) o definitivi (mi-

Oidium lactis. [da LANGERON].

nore resistenza all'acidità), così che venne designato come Oidium lactis var. A.

Questo stesso Oidium fu da G. Linossier (2) isolato dagli sputi di un ammalato presentante i segni di una bronchite cronica di cui soffriva dopo una polmonite.

Il fatto di un saprofita banale che può eccezionalmente vivere da parassita nell' uomo deve far pensare che ciò non possa avvenire se non favorito da speciali circostanze e probabilmente nel primo caso l' associazione col meningococco, nel secondo l'infezione pneumococcica precedente e

---

(1) M. LINOSSIER — A propos d' une mycose broncho-pulm. - Soc. Med. Hôp. 14 april 1916.

(2) G. LINOSSIER — Contr. à l'étude des myc. broncho-pulm. Oidiomycose - Bull. Soc. Med. Hôpit. Paris. 1917, pag. 535.

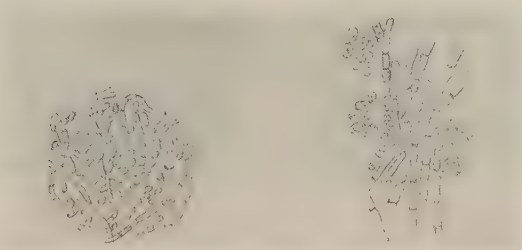
fors'anco la associazione con lo stesso pneumococco ci fanno pensare ne abbiano create le condizioni opportune al parassitismo.

Oidium natalense - Castellani, 1915.

Vegeta su agar glucosato dando una patina bianca pelosa. Rende talvolta leggermente acido il latte senza formazione di coagulo. Non fluidifica la gelatina nè produce gas nei terreni zuccherati.

Oidium rotundatum - Castellani 1911.

Su agar glucosato produce colonie ondulate o vermiformi, giallicce. Acidifica il latte e dopo un tempo variabile può coagularlo. La gelatina viene fluidificata, ma la fluidificazione



Oidium rotundatum *Oidium asteroides* [da Castellani].

può esser estremamente lenta o anche mancare in certi casi. Forma acidità nel glucosio, levulosio, galattosio, maltosio e lattosio.

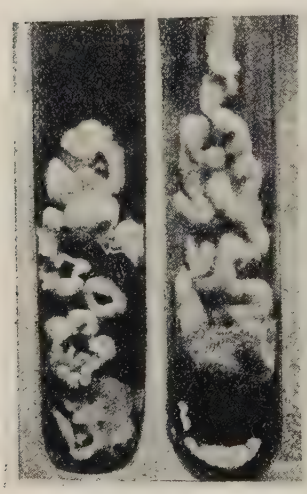
Oidium asteroides - Castellani, 1914.

Produce colonie di aspetto caratteristico, radiato, su agar-glucosio. Cresce male o non cresce affatto su siero di sangue coagulato che non è fluidificato. Acidifica il latte e lo coagula in tempo variabile. Non forma gas in nessun mezzo zuccherato.

Le *oidiomicosi bronco-polmonari* hanno, secondo Castellani, la stessa sintomatologia delle broncomoniliasi, e come in queste, ne distingue due tipi; il tipo lieve ed il tipo grave.

La prognosi è favorevole in certi casi, ma ve ne sono altre che non rispondono a nessun trattamento e terminano fatalmente.

La diagnosi può esser fatta solo con la cultura.



Oidium rotundatum

Oidium asteroides [da CASTELLANI]

Quanto alla cura Castellani afferma che gli joduri devono esser somministrati in tutti i casi di oidiomicosi, quantunque l'azione ne sia molte volte incerta o completamente negativa; essi possono essere somministrati in combinazione con i glicerofosfati. Il cambiamento d'aria è spesso utile.

Recentemente O. de Magalhâes (1) in Brasile descrisse una nuova micosi umana dovuta ad un fungo al quale diede il nome di Oidium brasiliense.

---

(1) O. de MAGALHAES — Nova micose humana. Estudo sobre a morfolojia e biolojia do « Oidium brasiliense » - N. sp. ecc. - Mem. Instit. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 1918, fasc. 1.

Questo Autore, esaminando in laboratorio gli espettorati inviatigli per la ricerca del bacillo tubercolare, osservò in alcuni di essi un Oidio; negli stessi sputi la ricerca del bacillo di Koch era stata negativa, non solo con tutti i metodi di arricchimento, ma anche coll'inoculazione nelle cavie.

Il ripetersi di questi casi indusse il de Magalhães ad inoculare con detto micete dei macachi per via naso-bronchiale ottenendo in breve tempo la morte degli animali con la sintomatologia clinica della tubercolosi polmonare. L'esame anatomopatologico degli animali mostrò imponenti lesioni polmonari.

Dallo studio sperimentale di de M. risulta che non solo i macachi ma anche i ratti, le cavie, i conigli se inoculati con l'Oidium brasiliense muoiono costantemente; la via d'inoculazione può esser sottocutanea, intramuscolare, endovenosa, intraperitoneale, naso-boccale, tracheale, faringea: gli animali muoiono sempre con lesioni principalmente polmonari, sulle quali ritorneremo fra poco.

Su terreno Pollacci l'Oidio presenta il suo aspetto più caratteristico. Compare in capo a 48 h sotto forma di una rete elegante brunastra, coperta di filamenti bianchi; leggermente umida i primi giorni, assume presto un aspetto secco e rugoso. I filamenti bianchi aumentano rapidamente fino ad invadere tutta la superficie libera dell'agar. Lo stesso aspetto si ha su patate (48 h) e su carote (24 h). L'oidio coagula il latte in capo a 6 giorni, liquefa la gelatina in 12-14 giorni, vegeta su Sabouraud creosotato fino al 0,01 per cento, fa fermentare diversi zuccheri (saccarosio, galattosio, maltosio, mannite, levulosio, raffinosio). Su Drigalski le colonie restano violette, fanno virare al rosso l'agar Endo. Su Sabouraud alcalino la coltura è rapida e rigogliosa, il contrario su Sabouraud acido.

Per lo studio della micosi il miglior fissatore è il sublimato alcoolico di Schaudinn o anche l'alcool assoluto. Il bleu policromo, il Giemsa, il Leishman, l'ematossilina, dànno ottime colorazioni.

Le forme di fermento compaiono per prime sia isolate sia raggruppate a mosaico, così da rassomigliare ad un epitelio pavimentoso. Gli elementi sono elissoidi da 3 a 8 μ, la moltiplicazione avviene talvolta per scissione, talvolta per gemmazione.

L' aspetto del micelio varia un po' a seconda dei mezzi colturali. Ricco e ramificato su patate e carote è fortemente granuloso su Sabouraud. Spesso è varicoso su mezzi solidi, fino e delicato nell' acqua di condensazione dei tubi di carote e patate, settato, così che in qualche punto dei fili particolarmente corti possono sembrare bacilli. A poco a poco si formano endospore messe in libertà per rottura dei filamenti miceliali.

Sperimentalmente il fungo si dimostrò di una virulenza estrema; basta pennellare la mucosa boccale con un' emulsione di coltura per produrre una malattia mortale. Uno degli animali migliori d' esperimento è il Callithrix jaccus che, inoculato per via peritoneale, muore in 22 ore con lesioni caratteristiche delle sierose, dei gangli linfatici (specialmente mesenterici) e dei polmoni.

Il quadro clinico è più impressionante negli Hapale e Alonta che muoiono lentamente di cachessia.

In tutti i casi le retrocolture sono positive.

Nell' uomo l' Oidium brasiliense secondo de M. penetra per le amigdale nel sistema linfatico, come lo affermano le adeniti al collo, mediastino e mesenterio, che possano assumere proporzioni notevoli; sorpassata la barriera, esso invade le sierose ed il torrente circolatorio. Gli ammalati appaiono notevolmente deperiti, pallidi; all' esame ematologico si nota diminuzione di globuli rossi e di emoglobina Gli infermi presentano anche alito fetido, non sudori notturni. L' infezione può decorrer in modo acuto ed in modo cronico; i fenomeni congestizii dominano sempre la scena. La febbre è irregolare, nella forma acuta essa può raggiungere i 40° mentre nella forma cronica non sorpassa i 38°; è in genere irregolare, dopo 24 h può discendere a 36° o può mantenersi elevata per più giorni. Il polso arriva a 100-140, senza alterazioni apprezzabili del ritmo cardiaco. L' attenzione maggiore è richiamata dall' apparato respiratorio: si può avere dolore all' emitorace, dispnea, rantoli crepitanti, soffio bronchiale, sfregamenti pleurici. L' espettorazione nella maggior parte dei casi è abbondante e gli sputi sono emoftoici.

Le sierose partecipano al processo quasi sempre; le sierositi talvolta sono accertate solo all' autopsia, e possono colpire una o tutte le sierose e nel liquido si trova l' Oidio.

All' esame clinico si può notare pericardite e pleurite mono o bilaterale, ascite. Il fegato è dolente e non raramente deborda dall' arco costale; la milza nella maggior parte dei casi non si palpa.

Può esistere anoressia e diarrea. Le urine possono contenere albumina e ciò è sempre di prognosi grave. La durata media della forma acuta è di 30-50 giorni; nelle forme croniche è molto variabile. In queste ultime forme de M. descrive una cachessia con edemi, diarrea, cianosi, lesioni trofiche, marasma.

All' autopsia si riscontra abbondante catarro viscido nella trachea e liquido rossastro schiumoso alla sezione dei polmoni. Il cuore può essere di volume notevole e può esistere versamento pericardico; la pleura parietale è spessa con aderenze alla cassa toracica; anche il peritoneo può essere ispessito con presenza di liquido nella cavità peritoneale.

Microscopicamente nelle lesioni polmonari, che non hanno la struttura del tubercolo e nelle quali non si vedono mai delle cellule giganti, gli ifomiceti patogeni sono raggruppati in numerosi focolai attorno ai quali si notano globuli rossi, leucociti ed una rete di fibrina; questi focolai hanno l' aspetto di una massa uniforme finamente granulare. In altre parole, si constaterebbero fatti di congestione ed infine di necrosi.

La diagnosi può esser posta con certezza solo coll' esame accurato dell' espettorato che deve essere raccolto dopo lavatura della bocca del paziente con acqua sterile ed esaminato più fresco possibile. Negli sputi il parassita si trova sotto forma di fermento, più raramente sotto forma di filamenti miceliali. Le forme di fermento sono circondate da una aureola gelatinosa metacromatica.

La reazione di fissazione darebbe, secondo de M. dei risultati abbastanza costanti, e potrebbe anche esser utilizzata la intradermoreazione.

La prognosi varia a seconda dell' estensione delle lesioni e dell' antichità dell' infezione: la micosi conduce fatalmente alla morte se non è riconosciuta e curata a tempo.

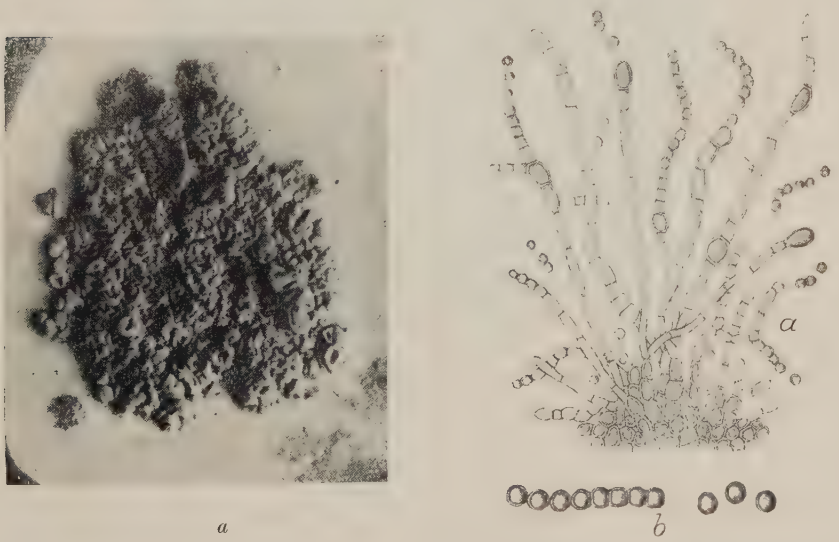
La cura iodica è ancora quella che dà i migliori risultati specialmente se iniziata precocemente. Nelle forme gravi de M. consiglia di ricorrere, sondata la sensibilità renale, anche

alle iniezioni endovenose di soluzioni isotoniche di joduro di sodio in acqua bidistillata e recentemente sterilizzata; poichè le iniezioni endovenose tanto di joduro sodico che potassico sono fortemente dolorose ed irritanti qualora alcune goccie della soluzione cadano fuori del vaso nei tessuti vicini, de M. consiglia non solo di usare joduri chimicamente puri, ma anche di iniettare dopo introdotto l' ago nella vena, prima soluzione fisiologica, immediatamente dopo la soluzione di joduro seguita alla sua volta da sol. fisiologica; tutto ciò procedendo con la massima attenzione e asepsi.

EMISPOROSI

L' ordine delle Hemisporales Vuillemin 1910, contiene un solo genere: Hemispora Vuill., 1906 definito come: Hyphales con filamenti miceliali sottili, jalini settati, ramificati. Ogni conidioforo termina in una struttura ampolliforme (protoconidio) che più tardi si divide in parecchi segmenti simili a spore (deuteroconidi).

Hemispora stellata Vuillemin 1906.



Hemispora stellata - *a* - Aspetto della coltura - *b* - Aspetto microscopico (microcoltura). [da Pollacci e Nannizzi].

Appare nelle colture come dischi di color rosso bruno coperti di conidiofori, disposti come stelle in rilievo sulla super-

ficie. I deuteroconidî sono subsferici e misurano 2,6-3,5 μ con membrana granulare molto scura tranne nel punto di attacco, talvolta allungata a forma di barile.

Fu isolata la prima volta da Vuillemin sopra una coltura di Aspergillus repens; nel 1909 Gougerot e Caraven la trovarono per la prima volta parassita nell' uomo su un' osteite primitiva della tibia: una seconda osservazione di d' Auvray la misero in evidenza in un infiltrato gommoso della faccia; fu poi trovata in una gomma della verga da de Beurmann, Clair e Gougerot (1) ed in Italia da Porcelli in lesione cutanea (2). Recentemente Sartory (3) descrisse un caso d' emisporosi polmonare. La presenza del fungo fu poi constatata negli sputi e confermata dalle colture.

L' Hemispora stellata cresce bene su mezzi zuccherati alla temperatura ambiente dando colonie tipiche, raggiate. Non è patogena nè per la cavia nè per il coniglio. Furono anche ottenute con colture pure, opportunamente, trattate la siero agglutinazione e la deviazione del complemento.

La cura delle lesioni prodotte dall' Hemispora stellata viene fatta con l' ioduro potassico, che, nei casi descritti, diede sempre la guarigione.

Hemispora rugosa Castellani, 1916.

Sinonimi: Monilia rugosa Castellani 1910.

Fu isolata da un caso di bronchite, da uno di tonsillite da Castellani e recentemente da un caso di mughetto da Pijper. La coltura su Agar glucosato è abbondante, ondulata e talvolta cerebriforme; il colore varia; o quello dell' ambra o giallo o bruno. Cresce bene su gelatina che liquefa con grande

(1) de BEURMANN, CLAIR et GOUGEROT — Une nouvelle mycose: l' hémisporose ecc. - Bull. Soc. Med. Hôpit. t. XXVII, pag. 917.

(2) R. PORCELLI — Micosi cutanea da Hemispora stellata. - Giorn. it. mal. veneree e della pelle, 1922.

(3) A. SARTORY - Un cas d' hémisporose pulmonaire. - C. R. Soc. Biol. 1921, pag. 359.

lentezza. Il latte di regola non viene alterato, ma talvolta subisce un processo di peptonizzazione e una piccola parte si coagula in fondo alla provetta. Non liquefa il siero. Fermenta, con produzione di acido, il saccarosio (acidità molto scarsa che può anche mancare), il glucosio, il maltosio, l'arabinosio, il levulosio (come il saccarosio). Non fermenta le seguenti sostanze idrocarbonate: lattosio, levulosio, mannite, destrina, raffinosio, adonite, inulina, galattosio, glicerina.

È Gram-positivo.

La sintomatologia è molto simile a quella della broncomoniliasi e si possono distinguere due tipi di malattia: uno mite ed uno grave. Nel tipo mite le condizioni generali del-

Coltura in agar glucosato di Hemispora rugosa [da Castellani e Chalmers].

l'ammalato sono buone, non vi è febbre ma solo tosse. L'espettorato è mucopurulento e non contiene sangue. L'esame fisico del torace è negativo o rivela solo pochi rantoli.

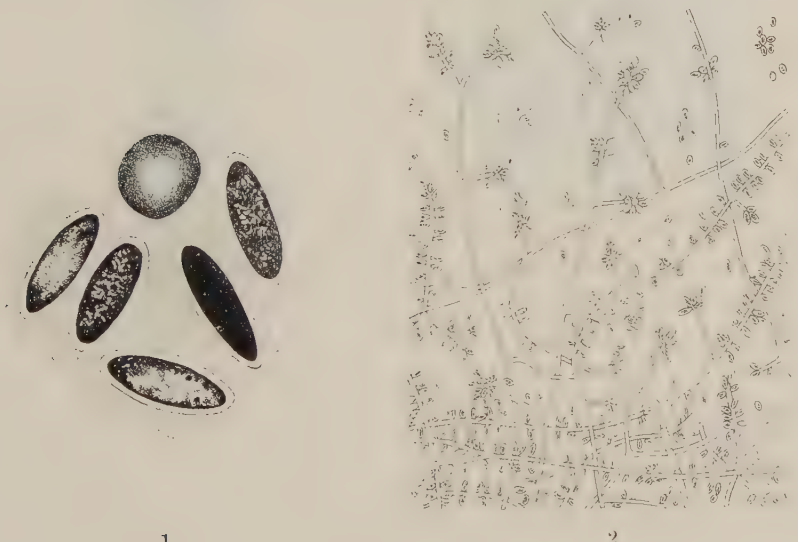
Il tipo grave rassomiglia molto alla tisi: l'ammalato diviene emaciato: la febbre, a tipo etico, non lo abbandona, e l'espettorato può esser sanguigno. L'esame fisico fa rilevare talvolta zone di ipofonesi, tenui crepitii, reazione pleurica. La malattia può esser complicata da tonsillite, provocata dallo

stesso fungo e caratterizzata dalla presenza di macchie giallastre o grigie: altre volte la tonsillite segna l'inizio della malattia.

L'ioduro di potassio sembra avere in questa malattia una azione più efficace che non nella broncomoniliasi; si somministra alle stesse dosi e con le stesse modalità. I glicerofosfati ed i balsamici furono pure utili.

SPOROTRICOSI

Assai rari sono i casi descritti di sporotricosi polmonare, tutti dovuti allo Sporotrichum Beurmanni. Questo parassita appartiene alle Sporotrichineae Vuillemin 1910 (definite come



1 2

Sporotrichum Beurmanni

1. Forma dei corpuscoli nei tessuti — 2. Aspetto del fungo nella microcoltura. [da Pollacci e Nannizzi].

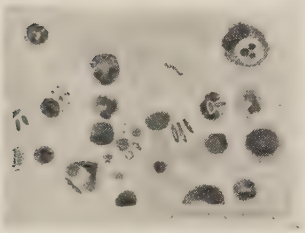
Conidiosporales in cui la riproduzione ha luogo per mezzo di veri conidî, ma in cui mancano veri conidiofori).

Sporotrichum Beurmanni · Matruchot e Ramond, 1905.

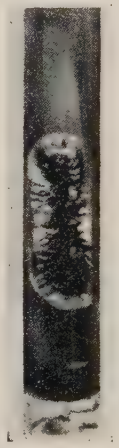
Sinonimi : Rhinocladium Beurmanni Verdun, 1913.

Fu scoperto da de Beurmann in Francia e completamente studiato da de Beurmann stesso e da Ramond, Gougerot, Dor, Sicard, Pinoy, ecc.

Nei tessuti si presenta come forme bacillari ovali, a navetta, di 3-5 μ di lunghezza e di 2-3 μ di larghezza, libere o circondate da fagociti. Esso è basofilo e finemente granuloso, circondato da una finissima membrana incolora. De Beurmann e Gougerot dimostrarono il passaggio da questa forma corta, osservata in vivo, alla forma filamentosa delle colture in vitro praticando l'autocoltura del pus sporotricotico su vetrini secchi; di giorno in giorno poterono seguire la trasformazione delle forme corte in stelle filamentose fine, poi sporulate (1).



Forme a navetta dello Spor. Beurm. nel pus
[da de B Goug.]



Coltura di Spor. Beurm. [de Beurm. e Goug.]

I mezzi migliori di coltura sono l'agar maltosio di Sabouraud e l'agar Pollacci. L'accrescimento comincia tra il quarto ed il dodicesimo giorno dalla semina. La temperatura optimum è di 22°. La coltura può essere bianchiccia dappri-

(1) de BEURMANN et GOUGEROT — Bulletin de la Soc. Med. des Hôpit. de Paris, 7 giugno 1907.

ma, ma subito diventa nera o di un bruno cioccolatte; la superficie è cerebriforme. La gelatina glucosata è lentamente fluidificata; fermenta il saccarosio producendo acidità ma non gas; non ha azione sopra il lattosio.

I fili miceliali sono piuttosto diritti di circa 2 μ di diametro; conidi ovali di 5-6 μ di lunghezza e 3 μ in larghezza, sostenuti da corti sterigmi, molto numerosi.

Lo Sporotrichum Beurmanni si trova diffuso allo stato saprofitico nella natura specialmente sui vegetali viventi o morti, e le spore conservano a lungo la loro vitalità, poco sensibili come sono all'azione dei raggi solari e delle intemperie. Per la penetrazione quindi di queste nell'organismo vengono in causa tutti i modi d'inoculazione delle micosi che già abbiamo imparato a conoscere e la diffusione nell'organismo avviene per la via sanguigna o linfatica.

Lo Sporotr. Beurmanni si mostrò patogeno specialmente pel ratto che viene considerato come l'animale recettivo per eccellenza, ma è patogeno pure per la cavia, il gatto, il coniglio, il cane. Nel ratto de Beurmann, Gougerot e Vaucher (1) riuscirono a riprodurre tutte le più diverse forme di sporotricosi come vengono osservate nell'uomo.

Le lesioni polmonari sperimentali del cane, del coniglio, della cavia, e specialmente del ratto sono molteplici. talvolta isolate, talvolta associate a noduli spotricotici disseminati:

1) - broncopolmonite. — I noduli broncopneumonici si svilupparono attorno ai vasi polmonari ed i bronchioli, dei quali si trovano solo pochi residui nei noduli antichi. I noduli broncopneumonici, assai ineguali, sono a stadi d'evoluzione differenti; alveolite desquamativa o polmonite epiteliale, epatizzazione rossa, epatizzazione grigia. Quasi tutte le lesioni broncopneumoniche sono associate a lesioni congestizie e ad enfisema polmonare. La alveolite desquamativa non ha sempre la stessa formola citologica. Talvolta essa è specialmente desquamativa e fibrinosa; nell'alveolo, riempito dall'essudato, si notano solo grosse cellule mononucleate alveolari, rare. Talvolta le cellule sono assai numerose stipate le une

---

(1) de BEURMANN, GOUGEROT et VAUCHER — La Sporotrichose du rat - Bull. et Mém de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris, 22 maggie, 1908.

contro le altre, poco alterate. Talvolta l'essudato alveolare consta di cellule alveolari grosse vacuolizzate e di mononucleari fortemente colorati. Talvolta gli alveoli sono distesi dai polinucleari (epatizzazione grigia e micro-ascessi): questi polinucleati possono presentare anche note di degenerazione. La degenerazione colpisce tutto o una parte dell'infiltrato alveolare: non è raro osservare nell'alveolo solo l'ombra dei macrofagi e delle cellule alveolari, con rari polinucleari picnotici al centro. Talvolta l'alveolite è a tipo congestizio: l'alveolo è riempito di globuli rossi, di macrofagi pigmentati e di rari polinucleari; a poco a poco i globuli rossi scompaiono, le cellule alveolari, stipate le une contro altre, persistono ed assumono l'aspetto di macrofagi pigmentarii.

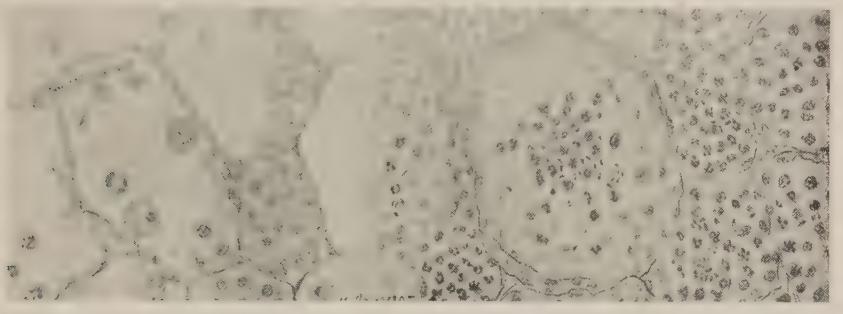
La struttura alveolare sovente si riconosce male in questi infiltrati diffusi; talvolta i setti persistono, ispessiti; essi sono infiltrati di cellule infiammatorie, fusiformi o arrotondate, striati da file di globuli rossi e più o meno dissociati per la diapedesi. Spesso non si può più riconoscere la struttura alveolare se non nelle sezioni colorate con l'orceina, grazie alla colorazione delle fibre elastiche. Gli alveoli appaiono assai distesi, le fibre elastiche sono stirate e fine, dissociate da infiltrazioni cellulari; spesso l'alveolo appare rotto.

La variabilità delle forme citologiche delle alveoliti dipende dalla diversità del processo e dalla differente età delle lesioni. Quasi sempre però i differenti tipi di alveoliti sono associati, ciò che spiega l'aspetto polimorfo e complesso dei noduli di broncopolmonite sporotricotica: al centro si ha l'epatizzazione grigia e microascessi necrotici; alla periferia l'epatizzazione rossa e l'alveolite desquamativa. I più grossi nodi sono costituiti da un infiltrato diffuso d'epatizzazione rossa o d'epatizzazione grigia con o senza necrosi. I vasi attorno ai quali si è sviluppato il nodulo broncopneumonico sono quasi sempre distrutti; non persiste che la loro parete elastica. Il bronchiolo resiste più a lungo.

I margini della lesione sono diffusi: la reazione si spegne lentamente; nelle zone polmonari che sembrano sane o enfisematose si trovano attorno ad un capillare alcuni alveoli infiammati e dei bronchioli desquamanti, infiltrati.

I piccoli noduli più giovani hanno come centro un bronco od un vaso infiammato attorno al quale si è formata la rea-

zione alveolare del nucleo broncopneumonico. I vasi (arteria polmonare) sono trombizzati, riempiti di polinucleari, le loro pareti sono dissociate; rapidamente essi divengono irriconoscibili e si confondono nell'infiltrato broncopneumonico. Talvolta il vaso infiammato e trombizzato forma uno sporotricoma elementare: al centro sta il trombo parassitario circondato da polinucleati stipati e da macrofagi con talvolta una



Epatizzazione rossa *Epatizzazione grigia*

Sporotricosi polmonare sperimentale [da de Beurmann e Gougerot].

cellula gigante, la zona media epitelioide è disseminata di cellule giganti, la zona esterna infiammatoria è basofila.

Il bronchiolo invaso dall'esterno all'interno resiste per più tempo. Il suo epitelio infiammato persiste o si desquama, ripiegandosi in sinuosità numerose.

Al di sotto dell'epitelio esiste infiltrazione di numerosi mononucleari di media grandezza e di rari polinucleari che, attraverso l'epitelio, cadono nel lume bronchiale. Il lume del bronco in fatto, è ancora libero, striato da filamenti fibrinosi, disseminato da qualche polinucleare; talvolta è ostruito da mono e polinucleari e persiste solo lo scheletro fibro-collageno. Attorno al vaso o al bronchiolo così infiammati, gli alveoli sono in preda a reazione infiammatoria, moltiplicazione e desquamazione delle cellule alveolari, essudazione fibrinosa, diapedesi di polinucleari e di mononucleari, talvolta modica, talvolta confluente; congestione dei capillari interalveolari.

In seguito si può osservare un ingrandimento dei noduli broncopneumonici e l'evoluzione di questi, alcuni verso l'epatizzazione grigia, altri verso la necrosi; alcuni terminano in un ascesso più o meno diffuso, altri si sclerosano.

2) - Polmonite con epatizzazione rossa. — Il blocco polmonare è rosso, duro. La lesione è massiva, lobare e l'epatizzazione invade tutti gli alveoli; l'infiltrato pneumonico è disseminato di noduli, perivascolari e bronchiali: i follicoli sono eccezionali.

L'essudato distende gli alveoli; i capillari sono congestionati, riempiti di globuli rossi e di leucociti. La cavità alveolare è riempita da una massa omogenea, granulosa o reticolata, acidofila. Sulle pareti dell'alveolo non rimangono aderenti che poche cellule: quasi tutte sono desquamate; la massa fibrinosa, che occupa l'alveolo, stringe fra le sue maglie numerosissimi globuli rossi e poche cellule grandi rotondeggianti, mononucleate; il loro nucleo è piccolo, arrotondato od allungato, talvolta doppio; il loro protoplasma acidofilo finemente vacuolizzato, è granuloso, talvolta contiene polveri o granulazioni di pigmento sanguigno. In parecchi punti le cellule alveolari riempiono da sole completamente l'alveolo. Rari i noduli d'infiltrazione perivascolare e peribronchiale.

3) - Infiltrazione grigia. — Essa occupa segmenti irregolari del lobo polmonare; le zone infiltrate sono disseminate di rari noduli cellulari perivascolari e peribronchiali.

L'infiltrazione grigia è diffusa; i capillari sono dilatati e stipati di globuli, il bronchiolo inglobato è infiammato ed inondato di fibrina. Gli alveoli dilatati sono riempiti dall'essudato granuloso e reticolato, basofilo, che contiene rare cellule: eccezionalmente globuli rossi, polinucleari, mononucleari alcune grosse cellule mononucleate, a nucleo piccolo, ricco di cromatina, arrotondato, incurvato o mutilobato, a protoplasma basofilo, finemente vacuolizzato. Quasi tutte le cellule alveolari sono desquamate. I parassiti sono rari. I rari piccoli noduli peribronchiali e perivascolari risaltano per il loro aspetto oscuro, denso, dovuto all'accumulo di polinucleari basofili. I follicoli sono rari; qualche volta un alveolo isolato contiene un ammasso di cellule riunite in plasmodio intatto o necrotico. Questa massa multinucleata gigantocellulare riempie tutto l'alveolo o non ne occupa che una parte. Eccezio-

nalmente tre o quattro alveoli infiammati, riempiti di cellule degenerate formano un follicolo tubercoloide centrato da una bella cellula gigante.

4) - Noduli sporotricociti; ascessi. — L'aspetto dei polmoni granulomatosi è vario. Talvolta le granulazioni isolate e numerose, ineguali e irregolarmente disseminate nei due polmoni sono la sola lesione, talvolta esse si associano a fatti congestizii e ad enfisema. Talvolta le lesioni sono ancora più complesse: la zona congestizia diventa ematoma, le lesioni sono generalizzate. Le granulazioni sono numerose, isolate o confluenti, la maggior parte sono grosse e necrosate al centro, piene di parassiti. Alcune protrudono sotto alla pleura e talvolta determinano l'essudazione di una falsa membrana sulla pleura. Le vascolariti e le bronchioliti sono intense. Fra tutte queste lesioni rimangono dei lobuli poco alterati o enfisematosi. La molteplicità delle lesioni deriva dall'associazione dei processi di vascolarite, bronchiolite, di alveolite, infiltrazione linfo-connettivale ed epitolioide; di necrosi, di afflusso di polinucleari con esito di fluidificazione. Si hanno tutti gli stadii intermedii fra la granulazione, l'infiltrazione pneumonica, l'ascesso e la cavernula. L'ascesso è spesso minuscolo, talvolta è enorme ed invade tutto il parenchima polmonare rispettandone solo una sottile parete sottopleurica. L'ascesso può svuotarsi e rimane una caverna più o meno vasta, a pareti necrotiche, anfrattuose; la pleura è ispessita. I grossi ascessi sono talvolta isolati in un polmone che appare quasi indenne, ma più spesso essi sono circondati da ascessi più piccoli e da zone di broncopolmonite. Qualche grosso ascesso è incistato in un tessuto sclerotico.

5) - Bronchiti — Le lesioni dei bronchi sono sempre associate agli infiltrati broncopneumonici e pneumonici. Talvolta la loro intensità è tale che la lesione bronchiale sembra predominare. L'infiltrato peribronchiale invade il bronchiolo dal di fuori al di dentro; il bronchiolo reagisce e talvolta le lesioni si limitano ad una infiltrazione delle pareti e della sottomucosa, l'epitelio quantunque infiammato, è conservato, il lume è vuoto. Talvolta l'epitelio si desquama e le cellule mescolate a polinucleari ed all'infiltrato linfo-connettivale riempiono il lume bronchiale. Talvolta il bronchiolo è riempito di pus, di polinucleari e di macrofagi. Talvolta il

bronco è riempito di fibrina e l'essudato coagulato forma uno stampo bronchiale. Nelle sporotricosi subacute e croniche è frequente osservare dilatazioni bronchiali; il bronco infiammato, avviluppato da un infiltrato discreto od abbondante, si lascia distendere, il suo epitelio è irregolarmente pavimentoso. Qualche volta il bronco, enormemente dilatato è riempito di polinucleari e di macrofagi più o meno alterati, e simula un ascesso polmonare; ma si riconosce facilmente la parete bronchiale infiammata: l'epitelio è formato di due o tre strati di grosse cellule appiattite basofile; nella sottomucosa un fitto infiltrato linfo-connettivale basofilo, con frammisti polinucleati e residui di ghiandole bronchiali; la zona circolare fibro-elastica bronchiale è più o meno conservata e separa il contenuto purulento dei bronchi dilatati dagli alveoli, che respinti dalla dilatazione del bronco stesso, sono appiattiti ed infiammati, talvolta invasi da polinucleati. Più raramente un anello di sclerosi, disseminato da figure di alveolite gigante-cellulare, circonda il bronco dilatato. Questi bronchi dilatati sono qualche volta isolati; più spesso sono compresi in infiltrati pneumonici o in travate di sclerosi.

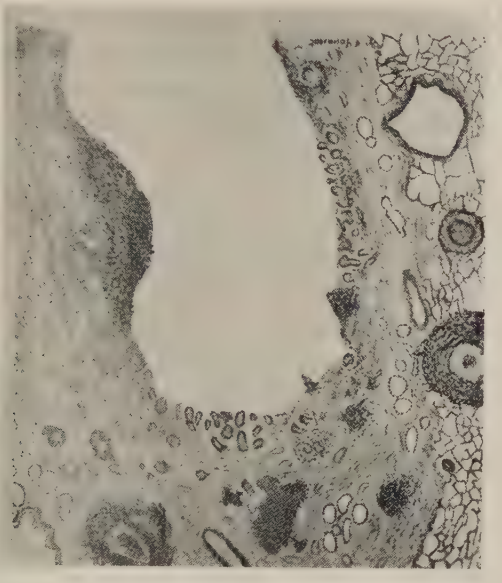
6) - Congestioni diffuse e localizzate. — 7) - Enfisema polmonare. — Quasi sempre associati ad altre lesioni, raramente isolati, non presentano istologicamente nulla di speciale.

8) e 9) - Sporotricosi polmonare cronica. — Caverne a parete fibro-nodulare, noduli, bronchiectasie e sclerosi polmonare.

In qualche animale le lesioni polmonari con formazione di caverne e pleurite secca dominano il quadro; in seguito sopravviene una disseminazione tardiva e discreta di granulazioni nel fegato e nei reni e l'animale soccombe con una meningite acuta.

Le lesioni polmonari sono paragonabili alla lesione della tubercolosi cronica fibro-caseosa: i « tubercoli » le caverne, la sclerosi polmonare, sono associate, ma nonostante il loro aspetto tubercoloide i processi sporotricotici conservano le loro particolarità istologiche. Il parassita, portato dal torrente circolatorio, provoca lo sviluppo di un nodulo d'infiltrazione peribronchiale, la degenerazione centrale del nodulo, poi la necrosi, l'invasione periferica e la sclerosi del tessuto polmo-

nare, infine la formazione di un grosso nodo fibro-caseoso, l' invasione e l' ulcerazione del bronco vicino, l'evacuazione del contenuto della caverna : la caverna invade lentamente il polmone. La struttura della caverna sporotricotica è comparabile a quella della caverna tubercolare : la superficie è ir-



Sporotricosi polmonare cronica sperimentale [da de Beurmann e Gougerot]

Formazione di caverna nel polmone del coniglio

regolare disseminata di noduli e talvolta di « tubercoli caseosi ».

La parete è ispessita, fibro-nodulare ma la formula citologica è un po' differente, la sporotricosi essendo caratterizzata dai suoi follicoli e dalla sua vascolarite, dalle sue gommule con microascesso centrale, così differenti dai follicoli bacillari. La parete della caverna sporotricotica riassume le altre lesioni polmonari ; in fatto il centro scavato è il residuo di un'enorme gomma, la parete è disseminata di follicoli, di gommule e di vascolariti, formanti spesso dei grossi sporotricomi ; i bordi sono diffusi, invadenti la superficie del polmo-

ne sotto l' aspetto di una placca di sclerosi polmonare. (de Beurmann e Gougerot - Les Sporotrichoses, Paris, Alcan edit. 1912, pag. 413-429).

Nella sporotricosi umana o sperimentale Brissaud, Joltrain e Weill (c. R. Soc. Biol. 1909, pag. 305) notarono, quantunque non assolutamente costante, una spiccata eosinofilia generale e locale.

I casi di sporotricosi polmonare umana sono assai rari.

Monier-Vinard (1) in un suo ammalato credette di poter porre la diagnosi di sporotricosi umana polmonare pel semplice fatto che la semina degli sputi diede colture di sporotrico, ma de Beurmann e Gougerot (l. c. pag. 386) ritengono che la presenza dello sporotrico in questo caso in cui negli sputi erano anche presenti i bacilli di Koch, non indichi senz' altro una lesione polmonare sporotricotica, poichè il fungo può essere semplicemente un saprofita della cavità bucco-faringea. Un secondo caso, meno improbabile perchè l' esame degli sputi e l'oftalmoreazione alla tubercolina furono negativi, è dovuto a de Massary, Doury e Monier-Vinard ; si trattava di un individuo colpito da un'osteite sporotricotica della tibia, presentante inoltre segni di lesione infiltrativa degli apici polmonari (2); la cura iodica non produsse nessuna recrudescenza dei fatti polmonari, ma neppure nessun miglioramento. L' autopsia, eseguita da Pierre Marie e Gougerot (3) diede delle indicazioni più precise ma non assolutamente convincenti. Si trovarono in fatto i due apici aderenti e sclerotici, con lesioni che avevano tutto l' aspetto di antichi focolai tubercolari, ma la ricerca dei parassiti sulle sezioni microscopiche non rilevò nè bacilli di Koch, nè cocchi, nè forme chiaramente riconoscibili per Sporotrichum; di più: la cultura dal succo polmonare rimase negativa.

---

(1) MONIER - VINARD — Formes cliniques et diagnostique de la Sporotrichose. Presse Médicale N. 54 1907, pag. 426.

(2) De MASSARY DOURY et MONIER - VINARD — Bull et Mém Soc. des Hôpit de Paris, 20 dicembre 1907.

(3) PIERRE MARIE et GOUGEROT — Bull. et Mém Soc. med. des Hôp - Paris 22 maggio 1909, N. 19, pag. 1046.

Séguin (1) ad Hanoï potè osservare un caso di sporotricosi febbrile acuta con localizzazioni viscerali polmonari associate a gomme cutanee. Si trattava di un individuo che in seguito a gravi fatiche ebbe accessi quotidiani di febbre con vomiti biliari e dolori all' ipocondrio sinistro, così che era stata sospettata una forma malarica. Il paziente inoltre presentava diarrea biliosa, milza voluminosa, raggiungente l' ombellicale trasversa, e segni di congestione polmonare alle due basi posteriormente, più intensi a destra. Successivamente nonostante generose somministrazioni di chinino, lo stato generale rimase inalterato: l' ottusità alle basi polmonari andò accentuandosi, con diminuzione del murmure vescicolare, con rantoli sottocrepitanti numerosi. Gli sputi divennero abbondanti, rugginosi. A poco a poco i segni di congestione polmonare scomparvero, ma gli sputi rimasero abbondanti, di odore sgradevole.

Un mese dopo il ricovero all' ospedale il paziente ebbe una eruzione di apparenza foruncolosa generalizzata ma non confluente, disseminata su tutto il corpo, costituita da noduli intra-dermici od ipodermici. All' esame dell' espettorato furono riscontrate, oltre alla flora batterica banale, delle cellule oblunghe perfettamente regolari, omogenee con tutta l'apparenza di spore. La coltura dallo sputo e dal pus di un nodulo non ancora aperto diede uno sporotrico. La cura iodica diede un miglioramento brusco dello stato generale: i segni di congestione polmonare scomparvero del tutto rapidamente, l' espettorato divenne mucoso, scomparve l'odore fetido; scomparve pure l'eruzione foruncoliforme.

Se in questo caso le lesioni polmonari siano state primitive o piuttosto non si sia trattato primitivamente di una sporotricosi a tipo setticemico con successiva localizzazione polmonare, è difficile poter dire. In ogni modo la presenza del parassita nell' espettorato, con coltura positiva, senza che siano stati riscontrati altri microorganismi patogeni e specialmente il giovamento rapido, netto, della cura iodica, sono

---

(1) SEGUIN — Sur un cas de mycose généralisèe — Bull. Soc. M. chir. de l' Indo-chine — 9 ott. 1910 pag. 462, citato da de Beurmann et Gourgerot. Les Sporotrichoses — Alcan Ed. Paris 1912.

dati che ci permettono di pensare che la lesione polmonare sia stata effettivamente dovuta allo sporotrico.

Chantemesse e Rodriguez (1) descrissero un caso di sporotricosi polmonare primitiva, e l'interesse di questo caso è anche maggiore perchè ci dà l'esempio di sporotricosi viscerali senza lesione cutanea.

Trattavasi di una signora quarantenne, dimorante alla Guadalupa, venuta a Parigi per farsi curare di una tosse ostinata di cui soffriva da parecchi mesi.

Non aveva febbre, non dimagrimento, non emottisi, l'espettorato era vischioso, biancastro simile ad una spessa soluzione di gomma; talvolta gli sputi erano striati da sottili fili di sangue. Negativa la ricerca dei bacilli di Koch. La tosse era ostinata, penosa e si accompagnava ad una dispnea che aumentava progressivamente, a dolori sordi all'apice destro del polmone e nella fossa sottospinosa. All'esame obiettivo constatarono a destra sotto la clavicola una lieve ottusità e respirazione rude. Posteriormente nella fossa sopraspinosa e nella parte alta della regione sottospinosa, ottusità, respiro soffiante, alcuni rantoli. La coltura dell'espettorato in liquido di Raulin diede lo sviluppo di uno sporotrico che differiva solo per una fluidificazione un pò maggiore della gelatina dalle colture di Sporotr. Beurmanni fatte in Francia.

L'agglutinazione delle spore di Sporotrichum era nettamente positiva all' 1/30, debolmente positiva all' 1/50. La cura iodica non produsse alcun miglioramento; la tosse aumentò, e così l'ambascia; i dolori toracici divennero sempre più vivi, aumentò l'ottusità. La malata presentò crisi dispnoiche sempre più gravi finchè in poco tempo morì. Un dato anamnestico interessante ricordato dalla paziente ed al quale attribuiva l'inizio della sua malattia è che essa aveva pestato in un mortaio profondo, nonostante gli avvertimenti che le erano stati dati, dei baccelli di caffè per estrarne i chicchi; questa operazione produce una quantità di polvere la cui inalazione è ritenuta nella Guadalupa come causa talvolta di malattie polmonari lunghe e mortali.

---

(1) Citati da de BEURMANN et GOUGEROT — Les sporotrichoses pag. 389-391.

Laurent nel 1913 descrisse (1) un caso di sporotricosi a localizzazione ossea in una donna di 67 anni, nella quale ebbe anche a riscontrare fatti infiltrativi degli apici polmonari, specialmente spiccati a destra, clinicamente identici a lesioni tubercolari. In questa malata risultò negativa la ricerca dei bacilli di Koch, negativo pure per lo sporotrico l'esame colturale dello sputo.

La cura jodica produsse un rapido miglioramento delle gomme ossee e sottocutanee e nello stesso tempo il miglioramento e successivamente la scomparsa dei fatti polmonari.

Più probativo il caso riportato da Sartory, Blaque e Schulmann (2) che riguarda un malato curato sette anni prima per sporotricosi generalizzata e che entrò all' ospedale come tubercoloso. Esso presentava di fatto tutti i segni apparenti della tubercolosi: l' ascoltazione e la radiografia rivelarono « l'esistenza di due « tumori » l'uno nettamente delimitato » nel polmone sinistro e l'altro diffuso nel polmone destro. Negli sputi non furono mai riscontrati bacilli di Koch, poterono però osservare in mezzo ad una flora batterica molto varia dei vari corpuscoli abbastanza grossi in forma di navetta. Fu praticata la puntura esplorativa del polmone destro ed il materiale estratto seminato su agar Sabouraud; 12 giorni dopo si iniziò lo sviluppo di colture tipiche di Sporot. Beurmanni.

Recentemente a Dackar, Leger, Huchard e Baury (3) isolarono dagli sputi di un europeo clinicamente sospetto di lesioni tubercolari, uno Sporotrico i caratteri del quale macroscopici e colturali ravvicinano il micete al tipo Schenckii piuttosto che al tipo Beurmanni.

Riassumendo quindi possiamo dire che assai rari sono i casi di lesioni polmonari umane da sporotrico (quasi sempre Spor. Beurmanni) di solito secondarie, rarissimi i casi di sporotricosi primitiva. Nella scarsa casistica le lesioni avevano

---

(1) Ch. LAURENT — Sporotrichose à localisat. osseuse et pulmonaire simulant la tuberculose - Presse Médicale N.° 74, 1913.

(2) A SARTORY, G. BLAQUE et SCHULMANN — Un cas de sporotrichose pulmonaire - C. R. Acad. des Sciences 5 agosto 1918, II sem. pag. 247.

(3) Soc. méd. chir. de l' Ovest Africain - Ref. in Bull. Instit Pasteur 1923 pag. 595.

costantemente sede agli apici, e presentavano il quadro clinico di lesioni pseudotubercolari a tipo infiltrativo. La diagnosi esatta non venne posta che con l'esame batteriologico dell'espettorato o con la semina di materiale proveniente direttamente dal polmone per mezzo di puntura esplorativa.

La diagnosi batteriologica della sporotricosi è facile anche per il medico pratico che non ha a sua disposizione nessun laboratorio.

Due metodi di tecnica devon essere impiegati nella pratica: la coltura a freddo e la sierodiagnosi. La coltura sarà fatta seminando su agar glucosato di Sabouraud il materiale in esame e lasciando la coltura a temperatura ambiente (18°-22°); si potranno utilizzare le semine su vetrini secchi (v. parte generale). La ricerca diretta del parassita nel pus e nelle sezioni delle biopsie, che sembrerebbe il metodo più diretto e più semplice, è lunga e difficile perchè di solito i parassiti sono rari e quando si trovano le forme corte oblunghe che sono quelle del parassita in vivo, esse sono mal distinguibili da residui di leucociti picnotici o di emazie. Inoltre se i parassiti generalmente resistono al Gram, più spesso nell'uomo essi non hanno più elettività alla colorazione e sono ridotti ad ombre incolorabili, acidofile che non risaltano sul fondo del preparato. È però inesatto voler togliere all'esame diretto ogni valore diagnostico, perchè talvolta si riesce a scorgere il parassita; in ogni modo il metodo servirà d'orientamento.

L'inoculazione è un mezzo diagnostico d'eccezione; non può servire che a provare l'azione patogena del fungo coltivato; l'inoculazione sarà fatta nel peritoneo del topo o piuttosto del ratto maschio: poco dopo l'inoculazione si sviluppa una orchite caratteristica, nelle lesioni della quale il parassita è molto abbondante ed assai facile a riconoscere all'esame diretto ed alla coltura.

La cutireazione di Bruno Bloch, l'intradermoreazione di de Beurmann e Gougerot (1) possono indicare la diagnosi di sporotricosi, ma non affermarla poichè altre micosi, e anche

(1) De BEURMANN et GOUGEROT — Intradermo réaction sporotrichosinique - Bull. Soc. M. Hôpit. Paris 9 e 16 Luglio 1909 N.° 25-26.

il semplice saprofitismo così frequente di fermenti nella cavità bucco-faringea del malato, dànno le stesse reazioni (1). Queste co-intradermoreazioni devono esser bene conosciute per evitare gravi errori (de Beurmann, Ravaut, Gougerot et Verdun).

In conclusione quindi, solo due procedimenti sono consigliabili in pratica: la coltura a freddo e la sierodiagnosi. Occorrerà riunire tutte le prove negative che potranno eliminare tutte le cause d'errore risultanti da un' infezione bacterica o tubercolare associate.

La coltura a freddo su agar Sabouraud richiede una semina abbondante del materiale in esame, largamente sparso sulla superficie dell'agar; de Beurmann e Gougerot consigliano di seminare per ogni ricerca una serie di tre tubi.

Le provette seminate non devono esser messe in termostato, ma, senza cappuccio, saranno mantenute alla temperatura della camera. Dal quarto al dodicesimo giorno, a seconda della temperatura della camera, lo sporotrico si sviluppa; l'aspetto della coltura su terreno di Sabouraud è da solo patognomonico.

La sierodiagnosi comprende la sporoagglutinazione e la reazione di fissazione. La tecnica della sporoagglutinazione è simile a quella della siero-diagnosi del tifo di Widal; la sola differenza consiste nella preparazione dell' emulsione omogenea del fungo.

Si abbia cura di togliere con l'ansa di platino un grosso frammento di coltura su agar glucosato al 4 % vecchia da 6 a 12 settimane (a seconda dell'età delle colture e del terreno nutritivo il tasso agglutinante può variare da 1 a 10). La particella viene contusa a secco nel mortaio, poi si aggiunge a goccia a goccia e lentamente, continuando a mescolare, alcuni cc. di soluzione fisiologica all' 8 ‰. Il liquido torbido viene poi filtrato su un imbutino provvisto di un filtro bianco ordinario inumidito preventivamente. Il filtrato, raccolto in provetta è omogeneo, non contiene cioè altro che spore separate e non micelio. Ci si deve sempre assicurare che le

---

(1) De BEURMANN, RAVAUT, GOUGEROT et VERDUN -- Bull. Soc. Med. des Hôpit. Paris 12 Novembre 1909 N.° 34 pag. 541.

spore siano numerose e libere. Per servire utilmente alla sierodiagnosi necessita che l'emulsione sia sufficientemente concentrata: se le spore sono troppo scarse si agglutinano solo lentamente e formano ammassi minimi — troppo numerose hanno tendenza ad agglutinarsi spontaneamente. Le emulsioni che contengano 130-150 spore per campo microscopico (oculare 4 obbiet. 8) sono quelle che rispondono meglio.

Si dispone in vetrini da orologio con una sola pipetta, che si ha cura di pulire ad ogni novella presa, delle diluizioni 1/20, 1/50, 1/100, 1/200, 1/300, 1/400, 1/500 di siero del malato e di emulsione omogenea di spore; il che è quanto dire che occorre prendere 1 goccia di siero per 20, 50, 100 ecc. gocce di emulsione.

Di ogni miscela si prelevano 2 gocce che si posano su tanti portoggetti quante sono le diluizioni. I porta vengono coperti col vetrino coprioggetti. Ogni vetrino porterà il titolo della diluizione e l'ora dell'inizio della reazione. Per due ore i vetrini sono successivamente esaminati al microscopio. Il controllo deve mostrare per tutta la durata dell'esperienza le spore libere. Quando la reazione sia positiva si constata generalmente dopo qualche momento che le spore si immobilizzano, si avvicinano le une alle altre e si agglutinano. Si dice che la sporo-agglutinazione è positiva fino ad un dato titolo, quando, a questa diluizione in 60-120 minuti a freddo si siano formati degli ammassi di spore, a condizione che il numero di questi ammassi sia più considerevole che quello delle spore libere.

Il siero degli sporotricotici agglutina a titoli elevati: 1/200, 1/500; in media 1/400.

Altre micosi, come abbiamo visto, possono produrre una coagglutinazione, ma assai più debole (1/50 fino ad 1/150 nell'actinomicosi; 1/50 fino a 1/100 nel mughetto) (1).

La reazione di fissazione si fa seguendo il procedimento di Bordet-Gengou universalmente praticato oggigiorno sotto la forma di reazione di Wassermann. A scopi pratici si potrà utilizzare la tecnica semplificata di Noguchi (siero emolitico

---

(1) WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD, JOLTRAIN et WEILL — Ann. Inst. Pasteur, 1910, N.° 1.

antiumano); la sola particolarità delle reazioni di fissazione micosiche è la preparazione dell'antigeno: ci si servirà come antigeno, di una emulsione di Sporotrichum Beurmanni coltivato su non importa qual mezzo, e di qualunque età. Il siero di sporotricotici fissa il complemento di cavia non solo in presenza di colture di Spor. Beurmanni, ma anche in presenza di colture di altri funghi (v. mughetto, actinomicosi).

La prognosi deve variare a seconda dell'estensione delle lesioni e della precocità della diagnosi e della possibilità di istituire un trattamento iodico (intolleranza agli joduri). Generalmente però la cura iodica riesce ad aver ragione dell'infezione; come coadiuvanti de Beurmann e Gougerot consigliano l'arsenico ed i fosfati, ma la cura deve essere prolungata senza interruzione almeno un mese dopo la guarigione apparente completa di tutte le lesioni. Essa deve essere ripresa energicamente ad ogni minaccia di ricaduta.

Sartory ed Orticoni ebbero a lodarsi del regime decloruratо durante la somministrazione dell'joduro di potassio, mentre quest'ultimo solo non diede nessun miglioramento (1).

Queyrat (2) in un sporotricotico con lesioni tubercolari polmonari non potendo ricorrer ai preparati jodici, usò con ottimo risaltato il cacodilato di sodio e l'Hectine; preconizza gli arsenobenzoli nel trattamento delle sporotricosi.

---

(1) A. SARTORY et A. ORTICONI — Remarques au sujet d'un cas de Sporotrichose. C. R. Soc. de Biologie 1913 pag. 1346.

(2) L. QUEYRAT — Bull. Soc. Med. des Hopit; Paris 30 luglio 1915.

MICOSI DA ACREMONIELLA

Alle Dematiaceae tribù delle Monotosporee, genere Acremoniella di Saccardo, parallelo al genere Acremonium di Link, appartiene

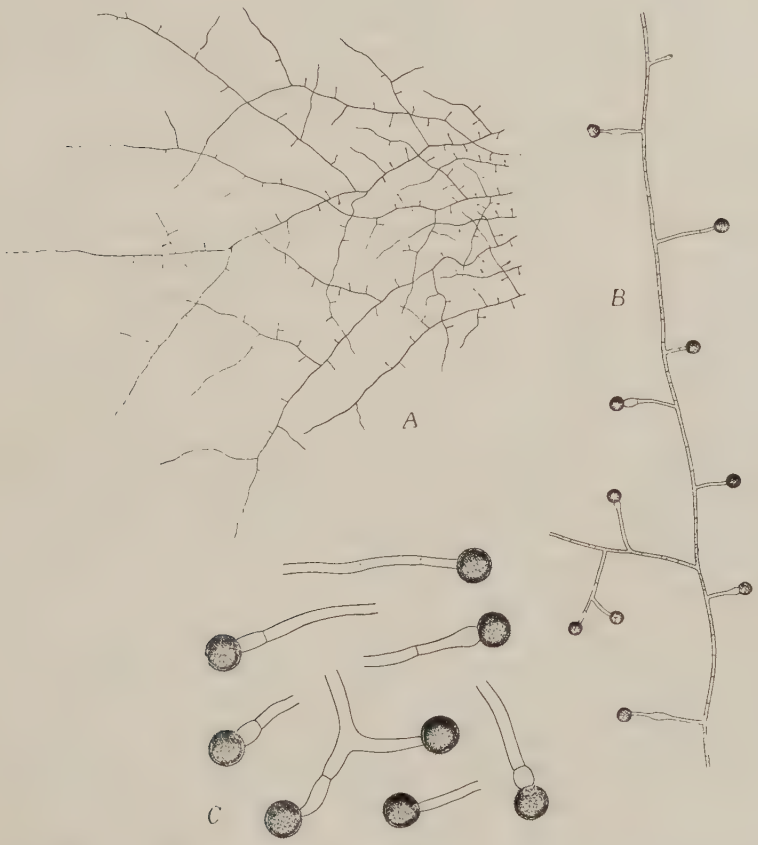
l' *Acremoniella Perinii* Pollacci, 1923 (1).

Il micete fu isolato in un esame praticato per verificare l'esistenza di Aspergillus fumigatus in un'ammalata, Ernesta B, di 36 anni sarta che da un anno era in cura per aspergillosi polmonare (vedi pag. 103). Lo sputo, raccolto in ambiente sterile previa pulitura della bocca e delle fauci con clorato potassico, fu seminato con le usuali cautele. In tale epoca l'A. presentava i segni di una lieve lesione centrale del polmone sinistro: focolaio visibile radiologicamente ma che di sè non dava sentore. Lo sputo, scarso, era emesso al mattino ed era nettamente mucopurulento non sanguigno ed al microscopio si presentava costituito di polinucleati, cellule bronchiali e la flora associata era costituita in gran parte da cocchi. Sempre negativo il reperto di bacilli di Koch.

Il micete non si sviluppa a temperatura ambiente nè a 20°. A 37° si sviluppa molto bene su agar Sabouraud e su terreno tipico Pollacci e forma dapprima un micelio sericeo biancastro che presto invade tutta la superficie del terreno e che lentamente diventa di color grigio, poi rosso mattone. A 45° su agar glucosato dopo 24 h dà una patina pellucida su

(1) G. POLLACCI. Miceti del corpo umano e degli animali. Nota terza. Rivista di Biologia. Vol. V. Fasc. III.

tutta la superficie del substrato; dopo 90 h la patina bianca è divenuta spessa e volge rapidamente al bruno. A 55° non vegeta più. Su patata a 37° alla 70-72ª h compare la riga di semina rilevata, bianco sericea con qualche isolotto di color verde chiaro; in seguito invade tutta la patata assumen-



Acremoniella Perinii. — *A*, *B*. Micelio fertile a diverso ingrandimento — *C*, conidiofori con conidii.

[da Pollacci e Nannizzi]

do a poco a poco una colorazione bruna uguale a quella delle colture su agar glucosato.

Scarsissimo il polimorfismo: in complesso nelle colture il micete ha un aspetto bruno vellutato.

Nel latte dopo 4-5 giorni avviene la coagulazione; alla superficie, aderente al vetro della provetta, si sviluppa un micelio brunastro a fondo violaceo. Lentamente il coagulo viene peptonizzato. Nei mezzi colturali liquidi lo sviluppo, scarso, avviene alla superficie.

L'esame microscopico delle colture in terreno tipico Pollacci mostra un micelio settato, ialino e debolmente colorato; le ife hanno un diametro di 3,5-4 μ e strisciano sul mezzo nutritivo producendo conidiofori eretti di 3,5-4 per 16-24 μ di diametro, di aspetto molto simile alle ife del micelio, di colore pallido, portanti ognuno una spora; le spore sono finamente echinate di color nocciola scuro, del diametro di 7, 7 a 9,7 μ. Spesso, prima che la spora acrogena si distacchi dal conidioforo, si differenzia alla base della spora stessa un rigonfiamento dell'ifa sporigena che indica il formarsi di una nuova spora. Finora solo la cavia si mostrò sensibile all'inoculazione del fungo: un animale del peso di 330 gr. inoculato endoperitonealmente con 1 cc di emulsione di coltura morì all'ottavo giorno dopo aver presentato paresi del treno posteriore. L'animale morto pesava 220 gr.

Un'altra cavia del peso di 530 gr. inoculata nello stesso modo, al quarto giorno presentò tetraparesi, scosse rapide dei muscoli del dorso e della nuca, respiro stertoroso, cianosi del muso, ipotermia. L'animale, aizzato, gridava con voce afona, e venne sacrificato. Pesava 400 gr.

Il reperto anatomo-patologico in questi casi è costituito principalmente da fatti peritonitici più o meno intensi: peritoneo iperemico con aderenze del grande omento con la parete addominale nella parte superiore del cavo peritoneale, qualche pseudomembrana specialmente tra il diaframma ed il fegato. Intestino più o meno iperemico, stomaco vuoto, il grande epiploon, accartocciato è cosparso di noduli grigiastri, friabili. Tali noduli possono riscontrarsi su tutti i visceri endoperitoneali. La milza solitamente non appare ingrandita, il fegato è sede di notevole iperemia e stasi. I reni pure sono iperemici, senza però noduli.

Cuore con ventricolo sinistro contratto in sistole; ventricolo e orecchietta destri ripieni di sangue nerastro.

I polmoni appaiono cosparsi di macchie ecchimotiche irregolari. Le retrocolture riuscirono positive dall'omento, dal

rene, dal fegato, dalla milza, dal polmone, negative dal sangue del cuore. All'esame istopatologico i noduli sull'omento appaiono costituiti da ammassi di cellule stipate in cui prevalgono i leucociti polinucleati: fra questi sono chiaramente visibili, brune, le spore inoculate che appaiono come gusci vuoti.

Notevole la reazione istiogena degli elementi fissi, anche a distanza, che assumono l'aspetto di cellule epitelioidi. Esiste iperemia quantunque non si possa parlare di emorragie.

Non molto numerose le plasmazellen. Non potei osservare la formazione di cellule giganti.

La colorazione delle ife miceliali è molto difficile col Gram Weigert, che solitamente è il metodo che dà i più brillanti risultati, le ife perdono con grande facilità la loro colorazione durante la differenziazione.

Interessante è il reperto del fegato che pur non presentando nel parenchima dei focolai micotici, mostra zone di parenchima di aspetto normale accanto ad altre zone in vario stadio di degenerazione, dal semplice rigonfiamento torbido, alla vacuolizzazione, alla perdita di struttura del nucleo e del protoplasma, in una parola la necrosi. Queste zone hanno una distribuzione abbastanza regolare, appartenendo le degenerate agli spazi interlobulari e da questi approfondendosi più o meno nel lobulo epatico. Esse devono esser messe in rapporto col trasporto di tossine, verosimilmente, da parte della vena porta.

Nel polmone esistono focolai di infiltrazione, prevalentemente polinucleare, con reazione istioide degli elementi fissi e notevole iperemia delle zone circostanti. Nel focolaio scarse plasmazellen, qualche elemento eosinofilo.

MUGHETTO

Abbiamo visto che il mughetto può esser definito, dopo gli studii di Castellani, un gruppo di stomatiti caratterizzate dalla presenza di macchie di colorito bianco, bianco-giallastre che possono esser prodotte da diverse specie di miceti. La malattia è molto comune nei tropici ma è pure discretamente frequente nei climi temperati e freddi.

Il Castellani (1), con le sue ricerche nei tropici e nelle zone temperate dimostrò che non possiamo più ritenere l' Oidium albicans Robin (sinonimi : Saccharomyces, Endomyces, Syringospora ecc.) come l' agente patogeno della malattia e ciò per le seguenti ragioni :

1) Sotto il nome di Oidium albicans Robin furono confusi molteplici miceti di specie anche assai differenti (Saccharomyces, Monilia, ecc.). Questo errore ci spiega non solo i risultati contradditorii di numerosissime esperienze, ma anche il disaccordo stesso dei batteriologi e dei botanici nella classificazione dell' agente morboso;

2) I miceti capaci di produrre il mughetto possono esser classificati come segue :

Fungi imperfecti :

Genere Monilia Persoon

Genere Oidium Link

Genere Hemispora Vuillemin

Ascomycetaceae :

Genere Endomyces Link.

---

(1) A. CASTELLANI — The plurality of species of the so-called Trush-fungus of temper. climat. Ann. Inst. Pasteur 1916 pag. 149.

È necessario quindi che gli antichi concetti vengano totalmente modificati e debbo, specialmente pel fatto sopra esposto al N. 1, prescindere da tutta una mole di studii in cui non è possibile trovare una conclusione che non sia contraddetta da una successiva esperienza, ciò che si spiega appunto pensando alla pluralità dei parassiti confusi sotto lo stesso nome.

I funghi del genere Monilia Persoon, sono i più frequenti nel mughetto, ed è dubbio che il fungo descritto da Robin sotto il nome di Oidium albicans appartenga a questo genere. Le specie più comunemente trovate nei tropici, sono dei tipi: M. tropicalis Castell., M. Pinoyi Castell., M. parapinoyi Castell., meno frequentemente sono del tipo: M. bronchialis Castell., mentre M. albicans Robin si trova raramente. In casi di mughetto a Londra Castellani isolò nel 1913 funghi dei tipi: M. Pinoyi Castellani, M. londinensis Castell., M. metalondinensis Castell., M. bronchialis Castell., talvolta M. tropicalis Castell. e raramente altri tipi.

I seguenti funghi del genere Oidium sono stati trovati in pochi casi di mughetto: Oidium natalense Castell., O. rotundatum Castell., O. asteroides Castell. L'Hemispora rugosa Castellani, fu trovata da Castellani e da Pijper.

Vuillemin nelle colture vecchie del così detto Oidium albicans Robin trovò degli aschi e quindi considerò il fungo del mughetto come un Endomyces.

Le ricerche di Vuillemin non furono confermate e Landrieu creò una nuova specie per il fungo in cui Vuillemin trovò degli aschi: Endomyces Vuillemini Landrieu. (Vedi pag. 93).

Nonostante la grandissima diffusione dei parassiti nella natura occorrono numerose cause predisponenti generali e locali per produrre l'infezione. È frequente nelle età estreme della vita — lattanti e vecchi —: nei lattanti specialmente colpiti sono i bambini cachettici, atrepsici e diarroici; nei vecchi i prostatici, gli uremici, gli urinarii. Negli adulti sono gli individui indeboliti i più facilmente colpiti e l'affezione può sopraggiungere come complicazione nei cachettici tubercolotici o cancerosi o in seguito a gravi infezioni: tifo, febbre puerperale, empiema. In questi casi la secchezza della bocca e l'acidità del contenuto boccale, come fu dimostrato da Gubler,

favoriscono lo sviluppo del mughetto. Esso quindi a tutto rigor di termini deve esser considerato come una lesione secondaria. Abbiamo visto la pluralità dei parassiti che lo possono produrre, sappiamo come esso sia più frequente nelle zone tropicali e come questi stessi parassiti possano localizzarsi primitivamente nell' albero respiratorio provocando quadri clinici descritti come broncomoniliasi, broncooidiosi, broncoemisporosi. Poichè anche nei nostri climi il mughetto, abbastanza frequente, può propagarsi secondariamente all'albero respiratorio, mi sia concesso un breve cenno, sempre che anche, dal clinico, sia tenuta presente la pluralità degli agenti morbosi.

Sintomatologia.

Prescindo dal descrivere il quadro dell' affezione buccale o bucco-faringea che esula dal compito prefissomi. La localizzazione extra buccale del mughetto è assai rara. La malattia può estendersi per contiguità o verso le vie digestive o verso l'apparato respiratorio. È rara evenienza che il mughetto possa stabilirsi su quei tratti di mucosa dell' albero bronchiale che sono rivestiti da epitelio cilindrico a ciglia vibratili; è più facile l'impianto dove esista epitelio pavimentoso. Grawitz e Parrot ne descrissero un caso col quadro di una bronchiolite in cui il fungo propagandosi per contiguità invase i bronchioli e gli alveoli.

Esiste la forma nettamente polmonitica in cui l'infezione avviene per via sanguigna. Tale fatto si può osservare intercorrentemente nel decorso di gravi affezioni generali (Ch. Garin). Essa è caratterizzata dall' esistenza di focolai più o meno vasti di congestione polmonare e da una espettorazione rosso vinosa, spessa, aderente, che ricorda quella della polmonite e nella quale si trovano in abbondanza forme di fermento (mai del micelio) commiste a leucociti ed a fibrina. In qualche caso il parassita che ha invaso il polmone può provocare una vera tisi micotica con ascessi e caverne (Artault de Vevey (1)).

---

(1) ARTAULT de VEVEY — Soc. de Pathol. comparée, 12 febbraio 1918.

I parassiti possono invadere il torrente circolatorio e determinare una setticemia, ciò che fu segnalato per primo da Heller e fu riprodotto sperimentalmente da Roux e Linossier con un micete indicato come Endomyces albicans e che probabilmente è un Monilia. Schmorl (1) potè constatare al tavolo anatomico, in seguito ad una setticemia micotica in un individuo colpito da mughetto, una pseudotubercolosi micotica con noduli di struttura intermedii tra la tubercolosi e l' ascesso, nei reni, cervello, polmoni, milza, ecc.

Diagnosi.

Quando preesistano lesioni caratteristiche della cavità bucco-faringea, l'insorgenza di fenomeni broncopolmonari ci farà facilmente sospettare un impianto del processo nei bronchi o nel tessuto polmonare. Ma in tutti gli altri casi la certezza assoluta non possiamo averla che con l' esame batteriologico. L' esame diretto al microscopio ci svelerà la presenza delle forme caratteristiche di fermenti. Il pus, le sierosità, lo sputo, saranno distesi su un vetrino e, freschi, saranno trattati con una soluzione acquosa di potassa al 40 per cento. Si ricoprirà con un vetrino coprioggetti e si scalderà dolcemente.

La potassa distrugge le cellule animali e lascia intatte le cellule vegetali.

Sarà praticata anche la semina del materiale su agar Sabouraud, su carote, ecc. e se ne studierà il comportamento nei diversi liquidi zuccherini.

L' esame diretto dal materiale patologico ci può dare solo delle indicazioni generali, d' altra parte sufficienti pel medico pratico. Nel fatto l' aspetto di fermento, come abbiamo visto, è comune a parassiti di ordini diversi: l' identificazione dei varii parassiti richiede certamente un' esattezza particolare e mezzi non sempre a portata del medico pratico; una diagnosi generica è però sufficiente per la condotta della cura. Solo il medico non dovrà mai trascurare le ricerche di controllo

(1) Citato da ACHALME — Gazette des Hôpit. 25 aprile 1891.

necessarie per poter escludere un'associazione batterica, specialmente col bacillo di Koch.

L' esame sierologico può esser di grande ausilio: Widal, Abrami ecc. (l. c.) dimostrarono che il siero di pazienti colpiti da mughetto agglutina le spore di Sporotrichum Beurmanni a diluizioni varianti tra 1/50 e 1/150; ottennero anche una fissazione del complemento con antigeno Sporotrico.

Prognosi.

In generale l'infezione che sopraggiunge nell'adulto resistente tende a guarire rapidamente: se l'individuo è cachettico o atrepsico od in preda ad un processo infettivo, la comparsa del mughetto preannunzia la fine a breve scadenza. La forma settico-pioemica ha un decorso abbastanza grave e la prognosi deve esser riservata per la possibilità della comparsa di localizzazioni specialmente cerebrali. Lo stesso dicasi della forma polmonare in quanto che il parassita con tutta facilità può invadere il torrente circolatorio.

Terapia.

La cura delle lesioni locali deve rispondere al concetto fondamentale di neutralizzare l'acidità del mezzo: si useranno quindi lavature e gargarismi alcalini (acqua di calce, soluzioni di bicarbonato, di borato di sodio).

Nelle localizzazioni polmonari soluzioni alcaline o la soluzione di Lugol potranno esser utilizzate, e credo con buoni risultati, specialmente se si ricorra a nebulizzatori (Nicolai, ecc.). Ma il medicamento principale è ancora l' joduro di potassio, meglio se accompagnato da una cura arsenicale. Occorrerà inoltre tener l'ammalato rigorosamente riguardato da eventuali contatti con tubercolosi.

Profilassi.

Comporterà la massima cura e pulizia nell' uso dei mezzi di alimentazione (nei lattanti sterilizzazione dei poppatoi e

delle tettarelle, lavatura del capezzoli delle nutrici) e nelle balierie l' isolamento degli infetti. Nei paesi caldi le cautele elementari negli individui che devono maneggiare materiali su cui vivono saprofiticamente i funghi capaci di dare il mughetto: lavatura delle mani, igiene della bocca, eliminazione delle polveri vegetali.

CONCLUSIONI

Dall' insieme dei dati parassitologici e clinici raccolti possiamo dunque affermare che:

Numerosi sono i funghi che primitivamente possono impiantarsi nel polmone umano, o secondariamente possono venire ad inquinare focolai d' altra natura preesistenti o ad aggravarne il decorso.

La diagnosi generica di micosi polmonare non presenta generalmente notevoli difficoltà. Essa può venir posta con l' esame diretto a fresco dell' espettorato al microscopio.

Si deve sospettare sempre una forma micotica quando esista una sconcordanza fra lo stato generale del paziente e l'assenza di bacilli di Koch nell' espettorato.

È più difficile e talvolta clinicamente impossibile potere distinguere una forma micotica polmonare dalla sifilide o da una forma neoplastica del polmone. In questi casi si impone, oltre all'esame a fresco dello sputo, la ricerca colturale e la raccolta di tutti gli altri dati che possono esser forniti dagli esami collaterali: reperto radiografico, reazione di Wassermann, sporoagglutinazione di Widal-Abrami, inclusione dell'espettorato ed esame su sezioni colorate dello stesso per la ricerca di elementi cellulari atipici. Una eosinofilia del sangue darà consistenza al sospetto di micosi, quando possano esser escluse le altre cause di eosinofilia (elmintiasi ecc.).

La diagnosi specifica di micosi può solo colturalmente esser stabilita.

Al medico pratico è sufficiente poter stabilire la diagnosi generica, poichè generalmente le indicazioni terapeutiche rimangono essenzialmente le stesse per tutte le forme micotiche.

La cura jodica, nella grande maggioranza dei casi, risponde esattamente allo scopo — non perchè lo jodio agisca come sterilizzante direttamente sulle lesioni o perchè uccida il fungo, ma per l' azione di stimolante energico della fagocitosi. La terapia jodica deve essere istituita più precocemente e condotta più energicamente e più a lungo possibile — in tutti i casi, per parecchi mesi dopo la completa scomparsa di tutte le manifestazioni morbose.

Altro farmaco di recente proposto ed utilizzato in casi di insuccesso colla terapia jodica è il bleu di metilene.

Gli arsenicali, gli ipofosfiti, e tutte le norme dieteto-igieniche razionali sono dei potenti ausiliari nelle mani del medico.

In singoli casi la vaccinoterapia può essere di aiuto. Talvolta la cooperazione del chirurgo si renderà necessaria per debellare le complicazioni delle micosi.